

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - FACULTAD DE MEDICINA
MADRID

*APORTACION QUIRURGICA A LAS
INDICACIONES TERAPEUTICAS EN
LA ENFERMEDAD DE BASEDOW*

Autor: D. Juan Carlos Alvarez Perez

Directores: Profesor Dr. D. Luis Zamorano Sanabra

Profesor Dr. D. Manuel Moreno Muro

Madrid, Septiembre de 1994

VOLUMEN I

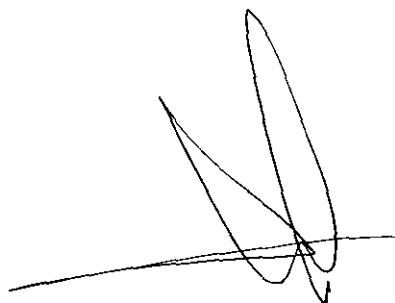
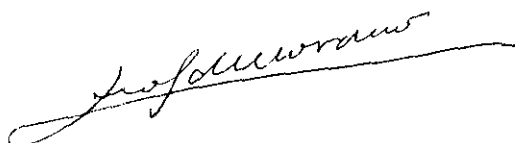
**D. LUIS ZAMORANO SANABRA y D. MANEL MORENO MURO,
CATEDRATICO Y PROFESOR ASOCIADO, RESPECTIVAMENTE DE
HISTOLOGIA Y ANATOMIA PATOLOGICA DE LA UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID.**

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo del licenciado D. Juan Carlos Alvarez Pérez,
presentado para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, bajo
el título: "Aportación quirúrgica a las indicaciones terapéuticas en la
enfermedad de Basedow", ha sido realizado bajo nuestra dirección y
consideramos que reúne las condiciones necesarias para ser leído y
defendido ante el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste lo firmamos en Madrid a cinco de Septiembre de
mil novecientos noventa y cuatro.

LOS DIRECTORES DE LA TESIS



Fdo.: Prof. D. Luis Zamorano Sanabra Fdo.: Prof. D. Manuel Moreno Muro

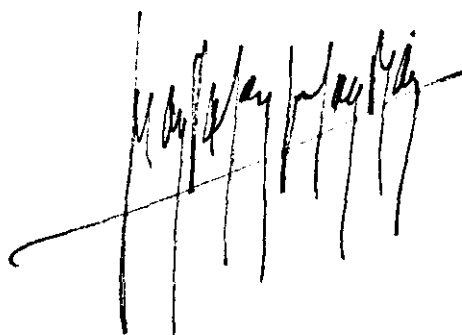
**D. JUAN VALENZUELA Y CHACON, DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.**

CERTIFICA:

Que el presente trabajo del licenciado D. JUAN CARLOS ALVAREZ PEREZ, presentado para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, bajo el título: "Aportación quirúrgica a las indicaciones terapéuticas en la enfermedad de Basedow", considero que reúne las condiciones necesarias para ser leído y defendido ante el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste lo firmo a seis de Septiembre de mil novecientos noventa y cuatro.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

A handwritten signature in black ink, consisting of several vertical strokes and a horizontal line at the bottom, representing the signature of Prof. D. Juan Valenzuela y Chacón.

Fdo.: Prof. D. Juan Valenzuela y Chacón.

*Pienso que la medicina no acaba en el hospital
como se cree corrientemente, sino que allí no
hace más que comenzar.*

Claude Bernard

Introducción al estudio de
la medicina experimental. II,2,10.

*Tres pasiones simples pero extremadamente
poderosas, han gobernado mi vida: el anhelo
de amor, el deseo de saber y una compasión
abrumadora ante el sufrimiento de la humanidad.*

Bertrand Russell

Autobiografía, I,1.

DEDICATORIA

A Maribel y Patricia

Las mujeres de mi vida

Y al que está por venir...

AGRADECIMIENTO

Quisiera mostrar y comunicar mi agradecimiento a todos aquellos que a lo largo de los diez últimos años me han ayudado, estimulado, apoyado, a veces regañado y que con ello han conseguido que finalmente realizara esta Tesis.

Gran cantidad de personas y Servicios Hospitalarios de varios Centros he precisado que me ayudaran y colabararan desinteresadamente conmigo para poder paso a paso ir dando forma al presente trabajo.

En primer lugar al Profesor D. Luis Zamorano, por su magisterio, su sabia y experta dirección, su paciencia, su categoría humana y por todas las facilidades que siempre ha estado dispuesto a brindarme cuando de su ayuda he precisado.

Al Servicio de Cirugía II del Hospital del Aire de Madrid y a su Jefe el Doctor D. Cristobal Cerquella, que me ha enseñado gran parte de lo que sé a cerca de cómo se ejerce la Medicina, que me ha apoyado, estimulado, ayudado y que después de catorce años todavía mantenemos lo más importante: la amistad.

Al Servicio de Anatomía Patológica: a su Jefe el Doctor D. Manuel Moreno Muro, por sus consejos y ayuda en la dirección de la Tesis, por que gracias a la perfecta organización de su Servicio y a su precoz informatización he podido recopilar pacientes intervenidos quirúrgicamente y siempre ha estado

dispuesto y con las puertas abiertas para mi, proporcionándome gran parte del material gráfico utilizado en la Tesis. Al Profesor D. Santiago Coca por encauzar en todo momento, y con la experiencia de tantas Tesis dirigidas y juzgadas mis pasos hasta el final, soportándome siempre con paciencia infinita. Al Dr. Jose Antonio Martos por su ayuda en la clasificación del material gráfico, ordenación y redacción de los textos al pie de las fotografías.

Al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital del Aire (Dr. García Valdés) y al de Medicina Nuclear del Hospital Gomez Ulla (Dr. Jose Luis Pérez Piqueras) por permitirme generosamente utilizar sus enfermos, acceder a sus archivos y proporcionarme la colaboración del personal auxiliar de sus respectivos Servicios.

Al Sanatorio San Francisco de Asís, a su dirección, a los médicos que allí trabajan y a todo su personal, por su apoyo.

Al Dr. Enrique Szurek Soler porque sin su ayuda todos los gráficos y tablas no los hubiese podido realizar, por aguantarme estoicamente hasta altas horas de la madrugada mis obsesiones perfeccionistas, corrigiendo y recorrigiendo, una y otra vez hasta la desesperación y el agotamiento.

Al Dr. Luis de Guadalfajara por su amistad, su afecto, su estímulo y su interés, demostrándome en todo momento el verdadero y profundo significado de toda la extensión de la palabra amistad. Sin él las cosas serían diferentes.

A mis padres, por su constante insistencia a lo largo de los años, por su disposición a ayudarme en todo momento, por su amor, por haber sabido inculcarme un interés especial por estudiar y saber.

Por último, a mi mujer y mi hija, a las que he dedicado esta Tesis junto a mi hijo que está en camino. Porque ellas han sido las más sacrificadas, sufriendo días, noches, fines de semana, vacaciones, sin poder contar conmigo. Porque si no estuviesen a mi lado, sintiendo su apoyo en todo momento, no sería capaz de haber hecho nada de esto.

INDICE

VOLUMEN I

1. INTRODUCCION	1
- Motivos de la Tesis	2
- Recuerdo histórico	5
- Recuerdo anatómico	12
- Histofisiología tiroidea	15
- Concepto y clasificación	20
- Etiopatogenia	29
- Histopatología	51
- Clínica	55
- Formas clínicas	73
- Diagnóstico	78
- Diagnóstico diferencial	117
- Evolución	123
- Tratamiento	124
- Peligros de la cirugía tiroidea	170
- Problemas terapéuticos especiales	183
- Neoplasias malignas	188
- Criterios histológicos de benignidad y malignidad	193
2. HIPOTESIS DE TRABAJO	196
3. MATERIAL Y METODOS	199
- Material	200
- Métodos y técnicas	212

* Métodos y técnicas analíticas	212
* Métodos y técnicas de tratamiento	220
* Métodos y técnicas de análisis estadístico de los datos . . .	232
4. FOTOGRAFIAS	239
5. RESULTADOS	250
- Análisis estadístico de los resultados no hormonales	258
- Análisis estadístico de los resultados hormonales	281
6. DISCUSION	304
- Antitiroideos	306
- Radio yodo	318
- Cirugía	327
- Cáncer y Graves-Basedow	337
7. CONCLUSIONES	340
8. BIBLIOGRAFIA	344

VOLUMEN II

RESULTADOS TABLAS Y GRAFICOS	2 a 294
---	----------------

INTRODUCCION

MOTIVOS DE LA TESIS.

Desde la realización de mi Tesina de licenciatura en el año 1985, sobre el tema de la enfermedad de Graves-Basedow y con las posibilidades que dejamos abiertas con dicho trabajo, he sido animado desde entonces a completar de forma más exhaustiva, con más datos, con una serie más amplia de enfermos, con un análisis estadístico e informático de las variables, el estudio que entonces presentamos.

La preocupación sobre el tratamiento del hipertiroidismo tóxico difuso, sus indicaciones quirúrgicas, las posibilidades de elección entre antitiroideos de síntesis, cirugía o yodo radiactivo, es decir, el establecer de forma objetiva (todo lo objetiva que puede ser gnoseológicamente la ciencia, si es que lo es) unos criterios para la elección del tipo de tratamiento más adecuado dentro de las posibilidades que actualmente se nos ofrecen, según las características de cada enfermo. Esa es la motivación esencial de nuestra Tesis.

Nos interesa fundamentalmente determinar el tratamiento de primera elección en esta enfermedad, así como el tiempo que debe mantenerse -algo importantísimo- hasta decidir, en caso de no haber sido eficaz, el segundo tratamiento. ¿Cual deberá ser este segundo paso? ¿Cuales son las variables a valorar para tomar la decisión más correcta? Estas dos preguntas son, quizás, las que mayor importancia tengan en esta Tesis, y su contestación encerrará las conclusiones más controvertidas de ella. Pero no hemos terminado con ellas con todas nuestras dudas. ¿Y en caso de recidiva, después del segundo tratamiento?

¿Qué se debe hacer? ¿Volveremos al primer tratamiento, repetiremos el segundo o bien probaremos el tercero y único que nos queda? ¿Qué problemas, efectos secundarios, complicaciones, etc., tiene cada uno de ellos?

Para contestar todas estas preguntas que nos hacemos antes de comenzar el estudio propuesto, intentaremos demostrar cuál es la forma y situación en que el paciente está mejor controlado y con menos fluctuaciones hormonales. Mostraremos algunos casos en que los baches hipofuncionales alternan reiteradamente con picos hiperfuncionales (lo veremos gráficamente en algunas curvas muy demostrativas) durante periodos muy prolongados de tiempo, cosa poco deseable. Y veremos otros en que los niveles se mantienen constantemente dentro de los límites, sin crisis ni baches. Con lo cual en nuestras conclusiones valoraremos las pautas más adecuadas para mantener al paciente en la situación más estable posible.

La cuestión sigue siendo controvertida, diferentes autores dan pautas de tratamiento, protocolos y elecciones totalmente diferentes, como veremos. Unos se inclinan por los antitiroideos de síntesis, otros por la cirugía, incluso algunos por el radio yodo. Las series que presentan en las publicaciones no son amplias, comparadas con otros tipos de estudios, pero en la enfermedad de Basedow es muy difícil obtener series numerosas por su escasa frecuencia. Nuestro estudio presenta una extensa serie en comparación con las publicadas en los últimos años en la literatura internacional, siendo además suficiente para demostrar lo que pretendemos, pues un estudio estadístico de análisis de la varianza así lo confirma.

Hemos de partir de la premisa de que ninguno de los tres tipos de tratamiento propuestos es óptimo, o bien en sus resultados o bien por sus complicaciones. Si tenemos tres opciones es que ninguna es ideal. Por ello intentaremos buscar el orden de aplicación, el tiempo de espera en cada escalón y las variables que se deben valorar en cada elección, que nos lleve a unos mejores resultados, esto es, a unos valores hormonales estables, para con ello tener a los enfermos afectados de esta enfermedad, si no curados por lo menos bien controlados y alejados de las graves complicaciones que la enfermedad de Graves provoca con el paso del tiempo sin un control adecuado.

Así pues presentamos un estudio cuya elaboración ha supuesto nueve años de trabajo y la revisión de más de quinientas historias clínicas.

* * *

RECUERDO HISTORICO

Creemos conveniente antes de comenzar el desarrollo propiamente dicho de esta Tesis hacer un somero estudio histórico del desarrollo y evolución de los conocimientos sobre el tiroides y en particular de la cirugía tiroidea.

La historia del tiroides y su patología ha sido magníficamente estudiada tanto por Rolleston (1936) (224) como por Thompson (1970) (267), siendo la de la enfermedad de Graves detallada por Sattler (1952) (230) y por Leovey (154).

Se desconoce el momento concreto a lo largo de la historia de la medicina en que se identificó como órgano aislado el tiroides. No parece que los egipcios en sus embalsamamientos trabajaran la región del cuello, no pudiendo considerar a los "parasquistos" como descubridores de dicha glándula, como lo son en el caso de otros órganos (179).

Podemos considerar a la cirugía tiroidea como la iniciadora del tratamiento quirúrgico hormonal, se tienen referencias probadas de intervenciones sobre el tiroides desde 600 años antes de J. C. (298). Hipócrates y su escuela de medicina consideraron el tiroides como un órgano impulsor de la sangre, concepto que persistió hasta Vesalio. Ya los Griegos refieren la existencia del aumento del tamaño del cuello debido al crecimiento del tiroides, Galeno lo incluye como broncocele (término que fue utilizado hasta finales del siglo XIX). El término latino fue introducido por Plinio el Joven (267). Es

Celso en el año 30 antes de J. C. el primero en hacer una descripción de la extirpación quirúrgica de un bocio; siendo Albucans, en Bagdag, el primero en utilizar ligaduras y cauterio en este tipo de intervenciones.

En el Renacimiento, con su espíritu renovador e investigador, comienza la preocupación sobre la fisiología de la glándula (150), es Vesalio (1514-1564), en su "De humani corporis fabrica libri septem" (Basilea, 1543) (149) quien desecha la antigua teoría hipocrática ya citada, afirmando el belga la existencia de glándulas secretoras. En 1583, Felix Platter, pone en relación el aumento del tamaño del tiroides (bocio) con un cuadro clínico determinado, el cretinismo. Si bien estamos aún lejos de una adecuada interpretación de su función endocrina.

Fue denominada como glándula laríngea desde Eustachius hasta Wharton (1656) que la llamó glándula tiroidea por su proximidad anatómica al cartílago tiroides y no debido a su forma. Este autor proponía que la glándula tenía como misión rellenar y embellecer el cuello ocupando los espacios vacíos de alrededor de la laringe "particularmente en las mujeres a quienes por esta razón se les había asignado una glándula de mayor tamaño" (35).

Es en el siglo XVIII cuando un médico francés, Theophile de Bordeau (1722-1796), lanza una hipótesis atrevida: "Todos los órganos elaboran productos que vierten a la sangre". Si bien al no establecer todavía la acción de dichos productos no será hasta más adelante cuando se defina el concepto de "secreción interna".

En 1825 Parry hace la primera descripción del hipertiroidismo cuando recoge un caso de parada cardíaca asociada a crecimiento del área del tiroides (202), asimismo refiere un caso de sus cinco pacientes vistos en 1786 con "una marcada extrusión de los globos oculares de las órbitas", aunque Parry atribuyó el crecimiento del cuello a un broncocele. 1835, fecha clave en la evolución histórica de la enfermedad que nos ocupa, Graves (105) recoge tres pacientes con palpitaciones y crecimiento del tiroides y un cuarto, que le es descrito por un amigo, cuyos ojos se habían aparentemente dilatado, de tal forma que cuando dormía o intentaba cerrarlos sus párpados eran incapaces de cerrarse. Von Basedow (18) en 1840 describe la gama de cambios oculares, incluyendo ulceración y perforación corneales, mixedema localizado, y la mayoría de las características clínicas de la enfermedad. Pero este autor creía que se debía a una extraña manifestación de la tuberculosis. Así pues estos autores describen la clínica del bocio exoftálmico, poniendo en relación las manifestaciones patológicas y disfuncionales con el crecimiento de tamaño tiroideo. Dando así un paso más en la comprensión del metabolismo de dicha glándula. La enfermedad fue etiquetada como Enfermedad de Graves por Trousseau, ya que aquel autor aceptaba el crecimiento tiroideo como causante de las manifestaciones clínicas.

La primera tiroidectomía subtotal fue llevada a cabo por Rehn (217) en 1884 confirmando el papel del tiroides en el bocio toxico.

Otros experimentos que ayudaron a aclarar la acción a distancia de algunos órganos fueron los realizados por Berthold en 1849, con autotrasplantes

testiculares de gallo. Y de esta manera llegamos a Claude Bernard (1813-1878) que sistematiza todas estas ideas en el concepto de **secreción interna**, concepto preludiado por Silvio, experimentalmente confirmado por Berthold (1803-1861), como ya hemos visto, y que gana definitiva precisión bioquímica con Starling que introduce el término hormona en 1905 (149). Concepto respaldado posteriormente por Brown-Sequard en 1880 con un curioso experimento que dejó atónitos a sus colegas de la Sociedad Biológica de París, cuando lo vieron subir las escaleras de dicha Sociedad con una agilidad y un vigor desmesurados para su edad, al parecer debido a la acción de un extracto de testículo de toro.

Los primeros experimentos en los que se llevó a cabo la extirpación quirúrgica del tiroides en animales, no fueron exitosos ni demostrativos al morir por la tetania producida por el compromiso de las paratiroides. Al desconocer por aquel entonces la existencia de estas glándulas, fue culpado el tiroides de las alteraciones hipocalcémicas responsables de la muerte de los animales operados. En 1856, Moris Schiff realiza el primer autotransplante de tiroides en perros.

Kocher y Reverdin en 1883 comienzan las primeras comprobaciones de la función tiroidea en humanos. El conocimiento íntimo de dicha función se debe en realidad al experimento involuntario de los cirujanos, que al provocar manifestaciones de déficit hormonal como consecuencia de la extirpación total de la glándula, dando lugar a la denominada caquexia estrumpriva o mixedema postoperatorio, prueban la condición de glándula de secreción interna del

tiroides. Dichas comprobaciones son continuadas por Vassale y Generali en 1896 que separaron el mixedema posttiroidectomía de la tetania, siendo definitiva e incuestionablemente separadas las funciones del tiroides y las paratiroides en 1898 por Welsh con una paratiroidectomía aislada y la producción de la tetania consecuente (286).

En 1886, P. J. Moebius estudia las relaciones entre Basedow e hiperfunción y mixedema e hipofunción y también durante el siglo XIX F. R. Von Müller demuestra la elevación del metabolismo en la enfermedad de Basedow.

Las glándulas paratiroides son identificadas por Gley en 1891 (96), siendo interpretadas en un principio como tiroides accesorios pero con independencia anatómica y funcional. Suponiendo un grandísimo avance en la investigación del tiroides, pudiéndose estudiar desde entonces independientemente y sin la interferencia constante que hasta entonces habían irremediabilmente supuesto.

A partir de este momento comienza la búsqueda de las sustancias químicas responsables de las funciones metabólicas del tiroides. Se dice que los antiguos Chinos trataban el cretinismo con tiroides de carnero. E. Baumann en 1895 aísla una sustancia con un contenido elevado en yodo (9,3%), a la que llama yodotirina (19); y en 1899, Oswald aísla una proteína yodada con acciones parecidas, a la que denomina yodotiroglobulina (198). En 1915, E. C. Kendall en U.S.A. y utilizando 3.000 kg. de tiroides fresco, consigue aislar un compuesto

cristalino con un 65% de yodo al que llamará tiroxina (137). Harrington (119) en 1926 establecerá su verdadera naturaleza y estructura, siendo la tiroxina un derivado tetrayodado de la parahidroxifenilalanina, de fórmula empírica $C_{15}H_{11}O_4N_1I_4$. En 1952, Pitt-Rives y Gross aislan la triyodotironina con mayor actividad hormonal que la tiroxina (113).

Además los trabajos de Coop (54) (55), de Hirsch (125) (126), de Mac Intyre (156), de Pearse (204) (205) y Bussolati (41) han contribuido a la aclaración definitiva de la producción de calcitonina por parte de la células parafoliculares del tiroides y su papel en el metabolismo del calcio.

Así pues, vemos como es en el siglo XX cuando fisiología y cirugía tiroidea se unen en un trabajo común, para averiguar qué es lo que sucede hormonalmente ante una tiroidectomía y qué alteraciones funcionales se presentan por la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, así como las variaciones de la calcemia y sus secuelas (crisis tetánicas e hipocalcemias transitorias o permanentes).

Podemos citar desde los trabajos de Anton Von Eiselberg, estrella quirúrgica de la Escuela de Viena, que nos describe la tetania posttiroidectomía, así como la producción experimental del tétanos, y cuyas ideas sobre la fisiopatología tiroidea confirmaban las ideas de M. Schiff, excelente médico inglés del periodo Victoriano. También tenemos los trabajos de los hermanos Charles y Williams Mayo, creadores de toda una escuela endocrino-quirúrgica en su clínica de Rochester (206) y Franck Crile, preocupado por la función del

tejido remanente tras la terapia quirúrgica, punto ese crucial en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Graves-Basedow que ahora nos ocupa.

En la actualidad multitud de cirujanos y escuelas quirúrgicas de todo el mundo muestran en sus trabajos y publicaciones cuál es la alteración funcional consecuente a una resección tiroidea. Murley (181) demuestra en su casuística el hipotiroidismo consecuente al tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo e intenta buscar una relación con el tejido tiroideo remanente. Bradley y Mario Di Girolano (34), no encuentran en su revisión, relación entre el tejido remanente y la función posterior en las tiroidectomías subtotales por Basedow. Habiendo en la bibliografía repasada un gran número de meticolosos y profundos estudios en relación a la función tiroidea posttiroidectomía.

Es preciso recordar que los primeros en señalar los efectos de la paratiroidectomía sobre los niveles de calcio plasmático, fueron McCalkum y Voegthin (166), concepción fundamental en lo que nos atañe como complicación de las tiroidectomías; y que Collip, dieciseis años después, obtuvieron los primeros extractos activos de glándulas paratiroides bovinas, comprobando como se reinstauraban los niveles de calcemia normales al administrarlos a los animales a los que previamente habían extirpado las paratiroides (51).

RECUERDO ANATOMICO

El tiroides es una glándula endocrina voluminosa, impar, media y simétrica. Mide de 6 a 7 cm de alto, 4 a 6 mm de grueso en su parte media y de 15 a 20 mm en las partes laterales (265). Es la mayor glándula endocrina del hombre, su peso aproximado en el adulto es de 20 gr., si bien se suelen considerar normales pesos mayores debido a que los aumentos de tamaño del mismo (bocio) son extraordinariamente frecuentes. Habitualmente se dice que su nombre se debe a su forma de escudo por delante de la tráquea, su estructura es bilobulada y no se asemeja a un escudo, y su nombre lo recibe por su proximidad topográfica con el cartílago laríngeo tiroideo que sí recuerda a un escudo griego (35).

Está constituido por dos lóbulos situados a derecha e izquierda por delante de la tráquea e inmediatamente debajo de la laringe. Forma una especie de semianillo de concavidad posterior que rodea tanto a la tráquea como al esófago. Ambos lóbulos se unen gracias a una zona glandular denominada istmo. Ocasionalmente de esta zona ístmica nace una pequeña prolongación en dirección cefálica que se denomina pirámide de Lalouette o lóbulo piramidal.

Esta glándula está rodeada de la vaina peritiroidea, envoltura fibroconjuntiva muy distinta de la cápsula del propio tiroides; por el espacio comprendido entre ambas es por donde discurren los vasos antes de penetrar en el parénquima (265). El tiroides posee una vascularización muy abundante

como corresponde a su alto metabolismo, recibe un flujo arterial entre 4 y 6 ml por gramo de tejido y minuto. Posee cuatro voluminosas arterias, dos a cada lado, las tiroideas superiores ramas de la carótida externa y las tiroideas inferiores ramas de la subclavia, del tronco tireobicervicoscapular. En ocasiones se añade a estas cuatro una quinta arteria, impar y media, la arteria tiroidea media o de Neubauer cuyo origen es variable (aorta, tronco braquiocefálico, subclavia, etc.).

Las venas nacen en las redes perifoliculares, forman alrededor de la glándula y principalmente por delante el plexo tiroideo. Las venas procedentes de dicho plexo son irregulares, pero se dividen en tres grupos: venas tiroideas superiores, venas tiroideas inferiores y venas tiroideas medias. Las superiores desembocan en la yugular interna bien directamente, bien a través del tronco tirolinguofacial. Las inferiores también lo hacen en la yugular o en el tronco venoso braquiocefálico izquierdo las de dicho lado. Las venas tiroideas medias siempre lo hacen, cuando existen, en la yugular interna.

Los linfáticos del tiroides forman una rica red, siendo una de las principales vías de excreción. Podemos distinguir: red de origen intralobulillar, linfáticos interlobulillares, red peritiroidea y vasos eferentes de la red peritiroidea, que a su vez pueden ser ascendentes y descendentes. Los ganglios regionales donde desembocan son: ganglios prelaríngeos, ganglios pretraqueales y paratraqueales y ganglios cervicales profundos.

Los nervios proceden del tronco simpático, del nervio laríngeo superior

y del nervio recurrente. Los procedentes del tronco simpático se desprenden principalmente del ganglio cervical superior, si bien algunos proceden de los nervios cardiacos, del ganglio cervical medio y excepcionalmente del ganglio estrellado (265).

* * *

HISTOFISIOLOGIA TIROIDEA

La unidad funcional y microarquitectural del tiroides es el folículo, este consiste en una pequeña vesícula ocupada por material coloide, se halla tapizado por células epiteliales. El tamaño de un folículo varía entre 0.02 y 0.9 mm. Clásicamente se consideraba que su número aproximado estaba entorno a los 30 millones, pero en la actualidad se estima que se halla alrededor de los 300 millones. Presentan una morfología esférica u ovoidea, que cuando se halla muy a tensión por el coloide se ve en los cortes con forma redondeada o hexagonal.

Por fuera y recubriendo a las células epiteliales se encuentra una membrana basal y por fuera de esta una red capilar que completa el folículo como unidad secretora. Así pues en el interior de la membrana basal encontramos las células epiteliales que constituyen el folículo y son: tireocito, célula coloide de Langendort, célula oncocitaria de Hürtle y célula parafolicular de Nonidez.

En el espacio interfolicular encontramos los vasos y los fascículos nerviosos que discurren a través de un conectivo laxo con fibras de reticulina, así como células aisladas de origen mesenquimal y algunos linfocitos (179).

TIREOCITO:

El tireocito o célula folicular principal es una célula epitelial que varía

su morfología según los estados funcionales en que se encuentre. Es el elemento citológico fundamental del folículo tiroideo tanto en su arquitectura como en su función. Sus principales funciones son la síntesis de tiroglobulina (Tg), la reabsorción desde el coloide de las sustancias hormonales y su posterior vertido a la circulación sanguínea. Los pasos que sigue son:

- Formación de cadenas polipeptídicas que se estructuran en glucoproteínas y que constituyen el coloide.
- Captación contragradiante de elevadas cantidades de yodo que son incorporadas al aminoácido tirosina que forma parte de la Tg.
- Mantenimiento del coloide folicular, fundamentalmente compuesto por Tg.
- Reabsorción del coloide, su lisis intracelular y eliminación de los componentes hormonales, T_3 y T_4 a la sangre.

El coloide folicular está compuesto principalmente por Tg. Es una glucoproteína con peso molecular de 680.000 daltons, conteniendo en sus cadenas proteicas aminoácidos yodados derivados de la tirosina.

Las diferentes formas que adquiere el tireocito: cuboidea, prismática y aplanada, dependen de su estado funcional. Cuando se encuentra en condiciones normofuncionantes de equilibrio entre la producción y la reabsorción su forma es cuboidea. En los estados de hiperfunción se hace prismática y se aplanan en la hipofunción (179).

Las dos funciones de esta célula se realizan al mismo tiempo: producción

y eliminación de la Tg al coloide y su posterior reabsorción y vertido a la sangre de las hormonas. La TSH estimula la reabsorción, produciéndose cambios como aumento del tamaño celular e incremento de las organelas, característico de la enfermedad de Graves-Basedow.

La Tg comienza su síntesis en el retículo endoplásmico rugoso donde se sintetizan los aminoácidos que luego pasan al aparato de Golgi para formarse las glucoproteínas que después de ser yodadas son eliminadas al coloide gracias a unas pequeñas vesículas por exocitosis.

La reabsorción del coloide se lleva a cabo por endocitosis, los lisosomas se asocian en el citoplasma a las vacuolas y gracias a sus enzimas producen la hidrólisis de la Tg, eliminándose posteriormente la T_3 y la T_4 .

La morfología básica del tireocito presenta un núcleo de situación central o ligeramente desplazado hacia el polo basal, con la cromatina homogéneamente dispersa y con un nucléolo visible sólo en ocasiones. La superficie libre de la célula está recubierta de microvellosidades y vesículas denominadas vacuolas de Bensley, viéndose con frecuencia en el coloide próximo al tireocito los bastones de Sanderson que son fragmentos citoplásmicos desprendidos. En el citoplasma podemos distinguir una zona supranuclear donde se sitúan gotas de secreción de naturaleza proteica, aparato de Golgi, lisosomas y escaso retículo endoplásmico; y una zona infranuclear donde fundamentalmente hay retículo endoplásmico rugoso y mitocondrias. El citoplasma se une mediante desmosomas a las células vecinas, estos se retraen

por la acción de la TSH para facilitar la reabsorción del coloide.

CELULA COLOIDE DE LANGENDORT:

Es una célula folicular principal cuyo citoplasma se encuentra saturado de coloide y adopta por ello un aspecto vítreo. Su citoplasma es denso. Son escasas y su significación funcional es simplemente corresponder al inicio de la apoptosis del tireocito.

CELULA ONCOCITARIA DE HÜRTLE:

Al igual que la anterior es una célula folicular modificada. Su citoplasma es amplio, granular y eosinófilo debido a la gran cantidad de mitocondrias que en él se hallan. Contiene una gran cantidad de enzimas mitocondriales y se la considera como una célula folicular hiper o metaplásica. El núcleo presenta con frecuencia cambios secundarios a poliploidia, aumenta de tamaño y se conforma anómalamente (179).

Su gran similitud con el oncocito descrito en otros órganos ha llevado a considerarlo de la misma estirpe, habiéndose confirmado la identidad de todos los elementos oncocitarios. Su significado funcional permanece desconocido hasta el momento.

CELULA PARAFOLICULAR DE NONIDEZ:

El conjunto de células claras, C o parafoliculares forman un sistema

difuso de producción de calcitonina. Se disponen por dentro de la membrana basal pero sin relación con el coloide. Se hallan aisladas o formando grupos, islotes de Wolfler. Se identifican con facilidad con el método argéntico de Cajal que demuestra abundante granulación en el citoplasma que en las tinciones rutinarias aparece pálido. Al microscopio electrónico se ven gran cantidad de granos densos que por inmunohistoquímica se demuestran como calcitonina (179).

* * *

CONCEPTO Y CLASIFICACION

La clínica del hipertiroidismo fue descrita por Caleb Parry en 1786 en Bath (Inglaterra), si bien dicho síndrome hipertiroidico no fue relacionado por aquel entonces aún con el tiroides. Más tarde Flajani en 1802 y Robert Graves en 1835, como ya hemos dicho, fueron completando y perfeccionando las descripciones de la enfermedad, siendo en 1840 Carl von Basedow el que caracterizara la enfermedad como una triada consistente en: bocio difuso, exoftalmos y cuadro sistémico de hipertiroidismo (temblor, taquicardia, palpitaciones, etc...).

Si bien la descripción clínica más completa se la debemos a von Basedow, este autor no supo ver en el tiroides el responsable de dichas alteraciones clínicas, creyendo ser manifestaciones extrañas de la tuberculosis y fue por el contrario Robert Graves el primero en creer que la causa etiológica de la enfermedad se hallaba en la glándula tiroidea. De esta forma se produce la doble denominación que actualmente utilizamos para esta enfermedad y mientras la Medicina Anglosajona prefiere llamarla enfermedad de Graves, en nuestro medio optamos más frecuentemente por el apelativo de enfermedad de Basedow.

Posteriormente, en 1912, Plummer separó del cuadro clínico de la enfermedad de Graves-Basedow los cuadros que cursaban sin signos oculares y con bocio multinodular en lugar de difuso.

Así pues el síndrome hipertiroideo fue evolucionando conceptualmente, cambiando los enfoques con que eran estudiadas las diferentes entidades en él incluidas. Desde Stokes en 1854 que las consideraba como *neurosis cardiacas*, pasando por Charcot que en 1856 las catalogó como *neurosis de temblor*, hasta Pierre Marie y Moebius que en 1886 fueron los primeros en achacar a una hiperfunción del tiroides este tipo de patología (201).

El avance en el conocimiento de estas entidades clínicas se debió fundamentalmente a hitos tan importantes como el de Magnus-Levy en 1895 demostrando un aumento en el metabolismo basal de estos enfermos, a que en 1916 Kendall aislara la tiroxina, a que Gross y Pitt Rivers en 1954 aislaran la triyodotironina y por último Adams y Purves en 1956 descubrieran el LATS (3) al que tanta importancia se ha dado en la etiopatogenia de la enfermedad de Graves-Basedow.

Las diferentes entidades clínicas que podemos encuadrar dentro del síndrome hipertiroideo se caracterizan todas ellas por la producción excesiva de hormonas tiroideas que originan un cuadro clínico en el que aparecen una serie de síntomas circulatorios, digestivos, psíquicos, etc., como consecuencia de la acción periférica en los tejidos de dichas hormonas.

El término **tirotoxicosis** se utiliza para denominar el conjunto de síntomas y signos que resultan de la acción en el organismo del exceso de hormonas tiroideas producidas, es decir para designar el síndrome clínico resultante del incremento en las concentraciones circulantes de tiroxina (T_4) o

triyodotironina (T_3), bien esta producción incontrolada se deba a algún proceso intrínseco glandular (nódulo tóxico, adenomas, etc.), bien por ingestión voluntaria o inadvertida (tirotoxicosis ficticia), bien inducida por mecanismos estimuladores mal conocidos, como es el caso de la enfermedad de Graves-Basedow.

El término hipertiroidismo se usa para denominar una hiperfunción tiroidea sostenida asociada con elevaciones en la biosíntesis hormonal tiroidea y liberadas por la glándula tiroides. Así pues ambos términos no son sinónimos, y aunque muchos pacientes con tirotoxicosis tienen hipertiroidismo, en otros la tirotoxicosis es debida a procesos como inflamación tiroidea o administración exógena de hormona tiroidea (35). El modelo que adquiere la enfermedad en los pacientes con tirotoxicosis es la mayoría de las veces independiente de su causa. Aunque ciertas características de la enfermedad, sin embargo, pueden servir de pistas en cada paciente individualmente para descubrir la causa. Así por ejemplo pueden servir la duración de la tirotoxicosis, el tamaño y forma de la glándula tiroidea y la presencia o ausencia de manifestaciones extratiroides en la enfermedad de Graves-Basedow.

La clasificación de los hipertiroidismos puede ser hecha de la siguiente forma:

1. Enfermedad de Graves-Basedow.
2. Bocios nodulares hiperfuncionales (sin alteraciones oculares).
 - a) Adenomas tóxicos (nódulo autónomo).
 - b) Bocios multinodulares hiperfuncionantes (Enfermedad de

Plummer).

3. Otras causas:

- a) Carcinomas tiroideos hiperfuncionantes.
- b) Tiroiditis de Hashimoto (Hashitoxicosis).
- c) Tiroiditis subagudas.
- d) Hipertiroidismos con TSH elevada (con o sin adenoma hipofisario).
- e) Hipertiroidismos paraneoplásicos.
- f) Hipertiroidismo yatrogénico.

A continuación veremos uno por uno cada hipertiroidismo de esta clasificación para apreciar de esta forma mejor las diferencias con la enfermedad motivo de nuestro estudio.

Adenomas tóxicos:

Pueden ser uno o más nódulos, hiperfuncionantes, que inhiben la TSH y por tanto el resto del parénquima tiroideo, que con la administración de TSH puede calentarse gammagráficamente. El nódulo no se suprime con T_3 y la TSH no responde al TRH. Algunos lo consideran como una variedad monotópica de la enfermedad de Plummer.

Se diferencia del Graves-Basedow por su carácter nodular y por no cursar con exoftalmos, ni con mixedema pretibial.

Enfermedad de Plummer o bocio multinodular hiperfuncionante:

Son múltiples nódulos hiperfuncionantes que asientan sobre un fondo "frío", por inhibición del resto del parénquima.

Debemos tener en cuenta que el Basedow puede ser nodular, no difuso, si asienta en un tiroides previamente nodular, según admite Williams, aunque esto es muy discutido por otros autores, ya que en estos casos suele faltar el exoftalmos y el LATS (201).

Carcinomas tiroideos hiperfuncionantes:

Aunque en un principio se negó la posibilidad de existencia de un carcinoma tiroideo sobre un tiroides hiperfuncionante, actualmente se sabe que aunque rara esta posibilidad es factible (en nuestro estudio se comprueba), incluso se han visto síndromes hiperfuncionales provocados por metástasis funcionantes de carcinomas con LATS positivos (Valenta en 1970).

Hay descritos también carcinomas tiroideos que gammagráficamente corresponden a zonas "frías", siendo el tejido tiroideo restante el que presenta la hiperfuncionalidad, pues es el tejido neoplásico el productor de las sustancias TSH-like que estimularían el resto del parénquima no neoplásico que así se convierte en hiperfuncionante (160).

Algunos autores consideran este tipo de hipertiroidismo como un síndrome paraneoplásico, pues aunque la hormona responsable está

producida por el tiroides, el tumor no secreta la hormona propia de la glándula donde asienta, sino una sustancia de acción tireotropa que da lugar a la hipersecreción hormonal.

Tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis subagudas:

Ambos tipos de tiroiditis al iniciar su evolución clínica pueden dar un síndrome hipertiroideo. Incluso en la tiroiditis de Hashimoto, según algunos autores, se da con mucha mayor frecuencia que lo que hasta hace poco se creía; Scazziga ha encontrado 11 casos de 17 Hashimotos estudiados, siendo posible que algunos de los casos que son descritos con signos iniciales de hipertiroidismo, incluso que presentan exoftalmos, sean Graves-Basedow sobre los que se ha instaurado una tiroiditis (231).

Hipertiroidismos con TSH elevada:

Han sido descritos desde hace años cuadros de hipertiroidismo con elevación de la TSH, algunos producidos por adenomas pituitarios que la secretan en exceso y otros por disfunción hipotalámica, esto es por incremento en la producción de la TSH.

Hipertiroidismo paraneoplásico:

Son causados por tumores productores de TSH o sustancias TSH-like (sustancias que se comportan con los mismos efectos que la TSH). Este tipo de hipertiroidismos son raros, pudiendo tener localizaciones diversas, habiendo sido descritos en adenocarcinomas bronquiales, principalmente en el tipo oat-cell, coriocarcinomas, molas hidatiformes,

teratomas metastásicos de testículo, tumores del tubo digestivo, etc.

Se ha demostrado que la gonadotropina coriónica humana (HCG) tiene por sí misma una acción tireotropa, siendo capaz de desencadenar un hipertiroidismo en los casos en los que se encuentra muy aumentada en sangre como por ejemplo en la mola hidatiforme, encontrándose en relación directa con el tiempo de evolución del tumor y con la concentración de gonadotropina coriónica en el torrente circulatorio.

Hipertiroidismo yatrógeno:

Pueden observarse hipertiroidismos transitorios tras la administración de hormonas tiroideas, de TSH, tras la irradiación del tiroides o la administración de I_{131} y durante la prueba de supresión con T_3 .

Igualmente en el tratamiento de bocios eutiroideos o hipotiroideos con yodo, se ha podido comprobar su transformación en hiperfuncionantes, lo que ha sido llamado Jod-Basedow (160) (inducido por yodo) o enfermedad de Coindet (107).

Podemos también hacer una clasificación dividiendo las causas de tirotoxicosis según se asocien o no con hipertiroidismo:

Tipo de tirotoxicosis	Mecanismo patogénico
-----------------------	----------------------

Tireotoxicosis asociada con hipertiroidismo

Procesos con elevación de la TSH

Tumoral	Adenoma tireotropo
No tumoral	Resistencia tireotropínica a la T_4

Estimulación tiroidea anormal

Enfermedad de Graves-Basedow	Anticuerpo del receptor TSH
Tumor trofoblástico	Gonadotropina coriónica

Autonomía intrínseca del tiroides

Adenoma tóxico	Tumor benigno
Bocio multinodular tóxico	Focos de autonomía funcional
Cáncer tiroideo	Focos de autonomía funcional

Tireotoxicosis no asociada con hipertiroidismo

Enfermedad inflamatoria

Tiroiditis silente	Liberación de hormonas preformadas
Tiroiditis subaguda	Liberación de hormonas preformadas

Fuente extratiroidea de hormona

Administración exógena de hormona	Hormona en medicación o comida
Tejido tiroideo ectópico	Tumor dermoide (struma de ovario) ¹

¹ Tomado de Braverman L. E., The Thyroid.

Debemos señalar, para terminar este capítulo, que la enfermedad de Graves-Basedow es el hipertiroidismo más frecuente, afectando a 2 de cada 10.000 habitantes, su frecuencia como causa de tirotoxicosis alcanza del 60% al 90% según las diferentes regiones; siendo 4 ó 5 veces más frecuente en las hembras que en los varones y más durante la juventud y mediana edad. Estas cifras varían según los autores R. Volpé (1991) da una incidencia del 0.02% al 0.4% en la población de Estados Unidos, W.M.G. Tunbridge da unas cifras mucho más elevadas del 1% en el noreste de Inglaterra siendo para él 10 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres.

El resto de las tirotoxicosis son por su frecuencia en orden decreciente: bocio tóxico multinodular (enfermedad de Plummer), adenomas tóxicos y las tiroiditis. Así por ejemplo en E.E.U.U. la relación entre Graves-Basedow y enfermedad de Plummer es de 10 a 1 a favor de la primera, siendo en sus estadísticas 5 a 1 la relación entre mujeres y hombres. En nuestro país la relación es menor siendo solamente 3 a 1, por supuesto a favor del Graves.

Estadísticas realizadas en Inglaterra demuestran que la prevalencia de algún hipertiroidismo pasado o presente es de un 1% en la población adulta.

Aunque la mayoría de los pacientes con tirotoxicosis tienen manifestaciones clínicas y bioquímicas, puede haber tirotoxicosis subclínicas. Estas se definen bioquímicamente con niveles normales de T_3 y T_4 pero con disminución de las concentraciones de TSH (35).

ETIOPATOGENIA

A la enfermedad de Graves-Basedow también se la denomina habitualmente de otras maneras a modo de ejemplo podemos citar: bocio exoftálmico, bocio tóxico difuso, enfermedad de Parry, hipertiroidismo inmunogénico e hipertiroidismo autoinmune; estas dos últimas en clara referencia a su mecanismo etiológico.

El estudio de la etiopatogenia de la enfermedad de Graves-Basedow no tuvo lugar hasta la década de los años sesenta cuando se introdujeron las técnicas de radioinmunoanálisis, la detección de inmunoglobulinas circulantes frente al tiroides y el reconocimiento del HLA.

En un primer momento en que aún se desconocía el mecanismo íntimo de esta enfermedad se barajaron muchos factores que podían influir en su etiología como son: que es más frecuente en ciertas familias, que suele aparecer en sujetos leptosómicos, que es más frecuente en las hembras, que suele comenzar entre los 30 y 50 años teniendo su máxima incidencia entre los 15 y 45, que es muy rara en los ancianos y por debajo de los 10 años, que es más frecuente en la raza blanca que en la amarilla, que se da en los habitantes de las ciudades más que en las zonas rurales, más en las costas que en el interior, que es poco frecuente en las zonas de endemia bociosa, que puede haber factores desencadenantes,..., etc.; ha sido en los últimos 30 años cuando se han ido acumulando pruebas que indican una etiología autoinmune.

1. LA HERENCIA:

Parece evidente en el momento actual la existencia de una predisposición genética (multigénica), así se ha visto mayor frecuencia en la incidencia de la enfermedad dentro de algunas familias (Bartels, 1941; Friedman y Fialkow, 1978; Volpé, 1990) (90) (278), también se ha comprobado que en el 20% de los familiares asintomáticos de enfermos de Graves-Basedow hay LATS positivos y que las captaciones de yodo radiactivo están elevadas en ellos (Ingbar) (131), siendo además más frecuente la aparición en estas personas de tiroiditis de Hashimoto, bocios simples, tiroiditis, etc. Igualmente se ha observado que su frecuencia es mayor entre gemelos monocigóticos, 30% al 60%, que en dicigóticos, del 3% al 9% (278). Esta alta concordancia en la enfermedad en los gemelos monocigóticos es una fuerte razón para pensar en el componente genético del Graves-Basedow.

También se ha logrado determinar que los sujetos portadores de una HLA-DR3 tienen 5.2 veces más probabilidades de padecer un Graves-Basedow que el resto de la población según Thorsby, 1975 (269) y 3.7 veces según Volpé, 1991; siendo también la frecuencia más elevada en los que presentan un HLA-B8, según estudios realizados en pacientes caucasianos con enfermedad de Graves-Basedow por Grumet, 1974 (114); Seignalet, 1975 (239); Thorsby, 1975 (269); Whittingham, 1975 (290); Farid, 1976 (83); dando un riesgo de 2.4 veces combinando todos estos estudios, según Friedman y Fialkow, 1978 (90).

Esto fue demostrado para la raza blanca, mientras que las asociaciones HLA son diferentes en otros grupos étnicos, los japoneses presentaban este

rasgo a nivel del locus HLA-B35, -DR5 y -DR12.

En la actualidad se sabe que en la enfermedad de Graves-Basedow aumenta la frecuencia de HLA-A1, -B8 y -DR3. La frecuencia de HLA-DR3 en esta enfermedad es de alrededor del 56%, mientras que en la población general es del 26%. Pero sin embargo la mayoría de las personas con HLA-DR3 nunca desarrollan la enfermedad y sólo una minoría de pacientes no tienen este alelo, así pues es evidente que el HLA-DR3 no es el gen responsable de esta enfermedad. Estudios recientes han encontrado que el alelo asociado a la enfermedad de Graves-Basedow es el HLA-DR β 17'-DQ α 2-DQ β aa (216).

Hace algunos años se correlacionó la presencia de HLA-B8 o -DR3 con una propensión a la recidiva después de terapias antitiroideas de largo plazo. Pero recientes estudios demuestran que no hay diferencia en el tipo de HLA entre los pacientes que recidivan y los que remiten.

Así mismo, el riesgo es mayor también en los portadores de un HLA-DR5. Sin embargo el HLA-B8 no se ha hallado más frecuentemente en los familiares de enfermos con Graves-Basedow, mientras que el 34% de estos tienen anticuerpos antitiroideos positivos (Chopra, 1977) (60). Se cree que quizás la elevación del HLA-B8 se deba simplemente a una relación de desequilibrio con el HLA-DR3.

Pero si la herencia es dominante o recesiva no se ha podido determinar todavía (278), al igual que tampoco conocemos la razón de la preponderancia

de las mujeres en la enfermedad tiroidea autoinmune y en otras enfermedades autoinmunes organoespecíficas. Parece evidente que genes de los cromosomas X o Y influyen en la respuesta a los genes inmunorreguladores. Otra posibilidad es que las hormonas sexuales afecten a los mecanismos inmunorreguladores (Nelson, 1987) (185).

Lo que actualmente no es admitido por ningún autor, es lo que hace algún tiempo dió en denominarse "constitución basedowide", teniendo este punto muchas semejanzas con las distonías neurovegetativas.

2. LA INMUNIDAD HUMORAL:

En los comienzos del estudio de la etiopatogenia del Graves-Basedow se pensó, no sin cierta lógica, que además de un aumento de la cantidad de hormonas tiroideas circulantes, debía existir algo más, puesto que había síntomas como el exoftalmos, el mixedema pretibial y las acropaquias que no se podían explicar por la simple elevación de estas hormonas, ya que no las había en los adenomas tóxicos, ni se podían provocar experimentalmente con la administración masiva de hormonas tiroideas.

Con el descubrimiento de la TSH pareció haberse resuelto el problema, ya que con su administración se conseguían cuadros de hiperfunción con bocio difuso, pensando entonces que el Graves-Basedow se debía a una hiperproducción de TSH, discutiéndose ámpliamente las causas que la provocarían (alteraciones primarias de la hipófisis, influjos nerviosos superiores sobre la hipófisis, alteraciones de los sistemas de feed-back tiroideo,

diencefalosis, etc.). En este punto Dobyns habló de un factor exoftalmizante (EPS), polemizándose nuevamente sobre si era independiente de la TSH, si era una parte de ella o si en realidad no existía, siendo una acción más de la TSH la producción del exoftalmos y del mixedema pretibial.

Entonces surgió un gran problema, demostrar la elevación de la TSH en los enfermos con Graves-Basedow, cosa que no se consiguió, pudiéndola demostrar en cambio en los hipotiroidismos de causa tiroidea, que no cursaban ni con exoftalmos ni con mixedema pretibial. Así que se barajaron diversas hipótesis como la de que el tiroides en el Basedow tuviese una mayor sensibilidad a niveles normales de TSH (Dobyns) (68) o que hubiera un exceso de destrucción periférica de TSH (Rawson). Pero en su contra se logró demostrar que la hipófisis de estos enfermos presentaban aspectos regresivos (Ezrin), lo cual hacía dudar de una hiperproducción por su parte.

Definitivamente Werner en 1952 echó por tierra el papel de la TSH, demostrando que en la enfermedad de Graves-Basedow el tiroides no disminuía su hiperproducción con la administración de dosis masivas de hormonas tiroideas que debían anular la producción de TSH.

Es en 1956 con el descubrimiento del LATS por parte de Adams y Purves (3) cuando se comienza a vislumbrar la etiología autoinmune en el Graves-Basedow.

Se sabe en el momento actual que la enfermedad que nos ocupa es una

entidad autoinmune y se agrupa con otras enfermedades de patogenia común, como son el Hashimoto, la anemia perniciosa, la miastenia gravis, la artritis reumatoide, la diabetes mellitus insulín dependiente y la insuficiencia suprarrenal crónica idiopática o enfermedad de Addison (Volpé, 1972). De hecho presenta una elevada incidencia de hiperplasias tímicas, linfadenopatías, esplenomegalías y linfocitosis periféricas, habiéndose descrito por Volpé en 1972 los efectos beneficiosos del tratamiento con inmunosupresores y esteroides en esta enfermedad.

Incluso hoy día se apunta por parte de algunos autores que las enfermedades de Graves-Basedow y de Hashimoto son dos polos opuestos de la misma enfermedad (240), variando únicamente que el papel de los anticuerpos en una es estimulador y en otra es supresor, e incluso pueden evolucionar primero en un sentido para luego proseguir en el contrario, explicando de esta forma los cuadros clínicos denominados Hashitoxicosis y la multitud de veces en que tras una clínica y diagnóstico claros de Graves-Basedow, el estudio anatomopatológico tras la intervención nos habla de un Hashimoto, pudiendo por tanto coexistir los dos procesos en el mismo tiroides (Faturechi, 1971).

En la actualidad es ampliamente aceptado que el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow es una consecuencia de la estimulación del tiroides por parte de inmunoglobulinas circulantes las cuales pueden detectarse de diversas formas (vease cuadro I). La evolución de este concepto es muy interesante.

La primera evidencia de un estimulador circulante fue manifestada, como ya hemos dicho, por Adams y Purves en 1956 (3) cuando descubrieron un estimulador tiroideo de acción prolongada (long-acting thyroid stimulator, LATS) en el suero de pacientes de Graves-Basedow. El bioensayo inicial para este estimulador empleó el cerdo guineano, pero fue más tarde estandarizado por McKenzie en 1958 (169) empleando el ratón. En pocas palabras consiste en medir la cantidad de radioyodo liberado por el tiroides de ratón, después de la administración del suero del paciente que contiene LATS. Mientras que la acción de la TSH es máxima a las dos horas de su administración y dura sólo veinte minutos, el LATS comienza a actuar a las seis o diez horas y alcanza su máximo entre las ocho y veinte horas, teniendo por tanto una actividad mucho más larga que la de la TSH, por lo que se la llamó de esta forma. Posteriormente la actividad del LATS demostró estar asociada con la fracción IgG del suero (Kriss, 1964) (145) (172).

Se pudo comprobar, por entonces, que actuaba directamente sobre el tiroides y no a través de la hipófisis (Munzo, 1960) y que su origen no era hipofisario, ya que se hallaba en enfermos con Graves-Basedow hipofisectomizados (Becker) y que además la hipófisis no lo contenía (Burke, 1967) (37). Confirmándose totalmente sus diferencias con la TSH, ya que su peso molecular es 150.000, siendo el de la TSH, 28.000 y su constante de sedimentación es de 7-S y la de la TSH, 4-S.

Esta inmunoglobulina se combinaría con el receptor de membrana de la TSH, activando el sistema adenilciclase y aumentando la producción de AMP-

cíclico, que es el mediador de la TSH en el tiroides. Actualmente, el LATS, parece ser un anticuerpo frente a una porción no específica del receptor de la TSH.

De la misma forma, se dijo que a mayor título de LATS, mayor número de signos de Graves-Basedow presentaba el enfermo (no mayor intensidad en ellos), encontrando Lipman que eran LATS positivos el 47% de los que presentaban un sólo síntoma cardinal, el 63% de los que tenían dos síntomas y el 89% de los que tenían tres síntomas.

También se ha considerado que esta inmunoglobulina estimula la división mitótica de las células epiteliales en el tiroides, posiblemente al inhibir o neutralizar factores de regulación de la índole de la calona (Garry y Hall, 1970) (92).

Sin embargo la actividad del LATS fue indetectable en el 40 al 50% de pacientes con Graves-Basedow, sin tener esto ninguna relación con el grado de tirotoxicosis (Chopra, 1970; Solomon y Chopra, 1972) (252), detectándolo sólo en el 60% Kirihara en un estudio sobre 230 casos. Debido a esto se dudó durante algunos años de la importancia del papel del LATS y se sugirieron otras hipótesis alternativas. Actualmente se sabe que el fallo en la identificación del LATS en estos pacientes se debía a una falta de sensibilidad del sistema de bioensayo (277). El uso de tejido tiroideo humano hizo posible la demostración de su presencia en prácticamente la totalidad de los pacientes con esta enfermedad (Volpé, 1990) (278).

Una mayor clarificación de la hipótesis inmune se produjo con el descubrimiento en 1967 por parte de Adams y Kennedy (4) de la presencia de unas inmunoglobulinas en el suero de la mayoría de los pacientes afectos de Graves-Basedow, estas bloqueaban la fijación del LATS a una proteína tiroidea humana, o impedía su acción, por lo que se la denominó LATS-Protector (LATS-P). Siendo también una IgG. La técnica de determinación del LATS-P consiste en la capacidad de impedir la fijación del LATS a su proteína fijadora humana, dentro del bioensayo de McKenzie, siendo prácticamente positivo en el 90% de los casos de enfermedad de Graves-Basedow (Onaya, 1973; Shishiba, 1973).

El avance más importante en este área ha venido en la forma de un ensayo de radioreceptor para la detección de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (thyroid-stimulating immunoglobulins, TSI) (Smith y Hall, 1974) (247). La TSH estimula su receptor específico situado sobre la membrana plasmática de las células tiroideas, siendo inhibida su fijación a este nivel por las TSI, ya que el receptor es el mismo para ambas. Así un ensayo basado en la capacidad de un suero o unas inmunoglobulinas, para competir con una TSH marcada con ¹²⁵I a este nivel del receptor o de membranas tiroideas humanas fue puesto en marcha. De esta forma se pudo demostrar que del 60 al 100% de los sueros de enfermos con Graves-Basedow tenían evidencia de anticuerpos antirreceptor TSH circulantes (Smith y Hall, 1974; Mukhtar, 1975) (247) (180).

Igualmente Endo en 1978 (80) comprobó que más del 10% de los enfermos con Hashimoto presentaban resultados positivos en este ensayo, la

ausencia de hipertiroidismo en estos pacientes puede deberse o a un daño glandular coexistente o a unos anticuerpos que bloquean el receptor pero no estimulan la glándula.

La cuantificación de las TSI puede usarse como marcador de la remisión inmunológica en pacientes de Graves-Basedow con terapia antitiroidea, enfermos bien controlados con esta medicación parecen tener un apreciable riesgo de recidiva si la TSI es detectable (O'Donnell, 1978) (191).

En la actualidad parece claro que el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow es causado por un TSA_b (anticuerpo estimulador del tiroides) que después de unirse al receptor de la TSH, actúa como un agonista de la TSH estimulando la actividad del sistema adenilciclasa y produciendo AMP cíclico. Excepto por la duración prolongada de su acción, la célula responde de manera idéntica que a la TSH. Si los niveles de TSA_b persisten en un paciente durante el tratamiento con terapia antitiroidea, al suspender el tratamiento recidivará el hipertiroidismo irremisiblemente.

A pesar del empleo de los últimos avances, algunos problemas quedan todavía por resolver para poder considerar como completamente comprendida la etiología de la enfermedad de Graves-Basedow. Así por ejemplo, en la mayoría de los estudios, parece imposible detectar actividad de bloqueo de los receptores de la TSH en algunos de estos pacientes (Endo, 1978; O'Donnell, 1978) (80) (191). Esto puede deberse simplemente a un problema de sensibilidad del ensayo.

Si experimentalmente extirpamos el tiroides de un paciente con enfermedad de Graves-Basedow y se lo transplantamos a un ratón sin timo, el parénquima tiroideo hiperplásico pronto volverá a la normalidad debido a la ausencia del estimulador. Pero si administramos TSA_b al ratón el tejido tiroideo vuelve a ser hiperplásico.

Como los TSA_b son producidos por los linfocitos B, se pensó hace años que se necesitaría el estímulo de un antígeno anormal para que los linfocitos produjeran dichos anticuerpos; pero no se demostró la existencia de ninguna alteración antigénica en el tejido tiroideo de los enfermos de Graves-Basedow. Así parece que sólo se requiere la presencia y la disponibilidad de un auto-antígeno normal (35).

CUADRO I

ANTICUERPOS ESTIMULADORES DEL TIROIDES

METODOS DE IDENTIFICACION

<u>NOMBRE</u>	<u>AUTOR</u>	<u>METODO</u>
Long-acting thyroid stimulator (LATS)	McKenzie (1958)	Liberación de radyodo del tiroides de ratón
Long-acting thyroid stimulator protector (LATS-P)	Adams y Kennedy (1967)	Bloqueo de la fijación del LATS a su proteína
Human thyroid stimulator (HTS o TSA _b)	Onaya (1973)	Formación gotas de coloide o ↑ concentra. AMPc en láminas de tiroides humano
Thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI o TBIA)	Smith y Hall (1974)	Competición con TSH por bloqueo del receptor humano TSH
Human thyroid adenyl cyclase stimulator (HTACS)	Orgiazzi (1976)	Estimulación adenil-ciclase en membranas tiroideas humanas

CUADRO II²

FRECUENCIAS DE ANTICUERPOS ANTITIROIDICOS EN DIFERENTES TIROIDOPATIAS

Enfermedad	ANTITIROGLOBULINA		ANTIMICROSOMAL			ANTICOLÓIDEO
	Precipitina	Eritrocitos tratados con titanio	Fijación del complemento	Inmunofluorescencia	Hemaglutinación	Inmunofluorescencia
Hashimoto	55%	85%	82%	85%	85%	75%
Tiroiditis subaguda	1%	3%	4%	--	--	45%
Tiroiditis de Riedel	0%	3%	3%	5%	--	4%
Basedow	10%	50%	40%	45%	40%	35%
Hipotiroidismo 1 ^a	17%	65%	40%	45%	40%	30%
Hipotiroidismo 2 ^a	0%	3%	0%	5%	--	10%
B o c i o eutiroideo	1%	10%	9%	14%	13%	10%
Carcinoma tiroideo	10%	15%	8%	13%	9%	20%
Población normal	0%	7%	2%	5%	--	4%

² Adaptado de Masala, C.: "Malattie autoimmuni della tiroide". En Serafini, U., Masala, C. y Ricci, M.: *Aspetti Clinici Dell'Autoimmunita Organospecifica*. Roma: Luigi Pozzi, 1977, pp. 147-202.

3. LA INMUNIDAD CELULAR:

Alternativamente se piensa que pueden estar involucrados otros mecanismos, como la inmunidad celular. De hecho se acepta que el error que pondría en marcha de forma anómala la síntesis de inmunoglobulinas, sería un fallo a nivel de las células Helper (células colaboradoras que estimulan la síntesis de inmunoglobulinas por los linfocitos B).

Este trastorno viene marcado en la mayoría de los casos genéticamente, siendo reconocida esta alteración por la presencia de ciertos HLA en estos pacientes, como son el B8, B35, DW3 y DR5, como ya hemos explicado anteriormente.

Wenzel (1988) demostró la homología entre un antígeno bacteriano derivado de la *Yersinia enterocolítica* y el receptor TSH humano (288). Propuso que tal antígeno bacteriano debía actuar como un factor precipitante de la producción de TSAb. Aunque la homología existe, es muy dudoso que la infección por *Yersinia enterocolítica* induzca un hipertiroidismo por Graves (294). De esta forma parece que únicamente la presencia del antígeno, sin anormalidad del sistema inmune, no inicia la enfermedad. Esto se ve apoyado por observarse que muchos pacientes con tiroiditis subaguda o tiroiditis silente también desarrollan TSAb transitoriamente durante el curso de su enfermedad, presumiblemente debido a la liberación del antígeno tiroideo; pero estos pacientes no desarrollan la enfermedad de Graves-Basedow.

Por tanto el fenómeno anormal que parece ocurrir es la disponibilidad

del antígeno para su presentación a los linfocitos T. Se ha dado la hipótesis de que el prerrequisito para la iniciación de la enfermedad tiroidea autoinmune sea una expresión aberrante del antígeno HLA-DR en la membrana basal de la superficie de las células tiroideas. Esta alteración podría ser resultado de algún daño celular posiblemente de naturaleza viral.

El mecanismo de formación de la inmunoglobulina se piensa que es a partir del antígeno tiroideo que uniéndose al receptor del linfocito T colaborador o Helper, que está sin reprimir debido a que el linfocito T supresor está alterado y no puede ejercer su función de control sobre el Helper ni sobre el linfocito B, de esta forma una vez efectuada la unión entre antígeno y receptor se desprende esta unidad acoplándose entonces el linfocito B y estimulándose la formación de inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides o TSI.

Al parecer el defecto específico del linfocito T supresor es solamente parcial y no es suficiente por sí solo para desregular el sistema inmune. Esto explicaría por qué la enfermedad no tiene lugar en los primeros años de vida. Para el comienzo de la enfermedad probablemente se necesita la suma de una disfunción generalizada de los linfocitos T supresores y un defecto específico genéticamente inducido en los linfocitos T supresores directos del tiroides.

Influencias ambientales, tales como el stress, infecciones, envejecimiento, fármacos, etc., pueden ser la causa de la disfunción generalizada de los linfocitos T supresores y por tanto ser los inmediatos iniciadores de la

enfermedad.

A este respecto se han demostrado elevaciones de los linfocitos T y positividades en pruebas para valorar la hipersensibilidad retardada, en estos pacientes, así como disminución en los linfocitos T supresores.

De esta forma para algunos autores, el LATS y las otras TSI no serían la causa de la enfermedad sino la consecuencia o un epifenómeno de la misma. Admitiéndose que en el Graves-Basedow habría anormalidades de la vigilancia inmunitaria, cuyo resultado sería la supervivencia de clones de linfocitos timodependientes capaces de estimular al tiroides por un lado y por otro, a los linfocitos B que a su vez producirían las TSI, como apunta el Prof. Marañón Cabello (160).

4. OTROS FACTORES:

El hallazgo de las diferentes inmunoglobulinas descritas en sujetos normales, no afectados de esta enfermedad, (Major y Munro, 1962, lo demostraron en un 29% de los estudiados), hizo pensar que dentro de su patogenia debía haber otros factores; ya hemos hablado, por ejemplo, del papel de la herencia.

Esto, unido al hecho de que clínicamente apareciese en ocasiones la enfermedad después de diversos influjos que parecían desencadenarla, ha hecho valorar una serie de factores como los siguientes:

- **STRESS PSIQUICO:** todos los autores clásicos citaban como una de las principales causas de hipertiroidismo a las emociones y al stress. Esta afirmación la basaban en el aumento que hubo en Dinamarca, durante la Segunda Guerra Mundial, de los casos de Graves-Basedow. Por el contrario un grupo de autores anglosajones han realizado un estudio similar en Holanda, con situaciones de stress prolongadas no observando ni aumento de la incidencia de la enfermedad ni aumento en el consumo de antitiroideos. Esto hace pensar que el stress por sí mismo no es una causa de hipertiroidismo, sino que actúa como desencadenante, siempre y cuando exista una predisposición genética. El mecanismo de cómo actuaría como mediador, es totalmente desconocido, pero existe una bonita teoría propuesta por Bostrop que dice que el stress estimularía el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, con lo que se produciría un aumento en el cortisol que ocasionaría a su vez una depresión del sistema linfático, concretamente de los linfocitos T supresores, previamente alterados genéticamente.

Esta teoría se apoya en la aparición de Graves-Basedow en enfermos tratados previamente con corticoides o inmunosupresores.

- Adelgazamiento rápido por regímenes demasiado severos.

- Intoxicaciones por plomo o por óxido de carbono.

- Pubertad, embarazos y menopausia.

- Tratamiento con dosis masivas de yodo en tiroides faltos de él.

Todos estos factores pueden además, provocar una recidiva en enfermos tratados con antitiroideos, según Alexander (5).

Así pues en la actualidad se define la enfermedad de Graves-Basedow como un hipertiroidismo asociado con un bocio difuso hiperplásico resultado de la producción de un anticuerpo contra el receptor de la TSH, que además actúa como un agonista de la TSH (278).

En resumen podemos afirmar actualmente que la enfermedad de Graves-Basedow es el resultado de una susceptibilidad genética conectada con el HLA combinado con influencias ambientales, seguido por una presentación anormal de los antígenos específicos al sistema inmune, una disminución de la inducción de antígenos específicos de linfocitos T supresores y finalmente la producción de anticuerpos estimuladores del tiroides.

ETIOPATOGENIA DE LA OFTALMOPATIA Y LA DERMOPATIA:

Hasta aquí sólo nos hemos referido a la etiología de dos de los síntomas principales en la enfermedad de Graves-Basedow, el bocio y el síndrome hipertiroideo. Pero hemos de decir algo a cerca de la causa productora de otros dos de los síntomas descritos clásicamente.

1. OFTALMOPATIA:

La patogénesis de la lesión ocular es prácticamente desconocida, aunque parece indudable la existencia de mecanismos inmunológicos. En la mayoría de los pacientes con oftalmopatía se han detectado anticuerpos oculares indirectos. Los ensayos para TSI en pacientes con enfermedad de Graves oftálmica y eutiroideos, han proporcionado resultados muy variables (Solomon, 1973; Teng, 1977) (263). En la mitad de estos enfermos se detectaban TSI y la mayoría de ellos tenían alguna evidencia de enfermedad tiroidea. En otros, muchos de los cuales no habían demostrado anormalidad tiroidea, no se detectaban TSI (Solomon, 1977) (251). Así que parece que el Graves hipertiroideo y el Graves oftálmico están muy próximos, pero algo separados.

La lesión (vease el capítulo de anatomía patológica) consiste en un acúmulo de mucopolisacáridos hidrófilos en la región retroorbitaria y una inflamación de la musculatura ocular extrínseca que cursa con edema e infiltración de linfocitos. Ello produciría el exoftalmos. Se ha demostrado depósitos de inmunoglobulina E. El tejido de los músculos extraoculares de los pacientes con oftalmopatía de Graves contiene linfocitos B y T, monocitos y

macrófagos y expresión anormal del HLA-DR en los fibroblastos. Se ven pocos linfocitos en la grasa orbital y en el tejido conectivo.

Para poder explicar todo este complejo lesional hay varias teorías:

a) Las lesiones se deberían a una afinidad del tejido retroorbitario tanto para la tiroglobulina como para los complejos inmunes tiroglobulina-antitiroglobulina (Konishi, 1974) (144) que se depositarían en él.

Se han demostrado conexiones linfáticas entre el tiroides y áreas retroorbitarias (Kriss, 1970) (146). Habiéndose propuesto que la reacción inmune podría iniciarse por el transporte de antígenos tiroideos o complejos con anticuerpos, a través de estas conexiones, a la región retroorbitaria (Konishi, 1974) (144), viéndose que los complejos se unen a los receptores de membrana de los músculos extraoculares.

b) Las lesiones podían deberse, según otra teoría, a la existencia de inmunoglobulinas productoras de exoftalmos, que producirían el depósito de mucopolisacáridos y el edema retroorbitario.

c) Hace años se comprobó que los extractos de hipófisis contenían una sustancia con actividad TSH y que era capaz de provocar exoftalmos con experimentos con animales (Konh y Winand, 1971) (143). Pensándose entonces en un factor productor del exoftalmos (EPF) (Dobyns y Steelman, 1953). Esto fue deshechado al demostrar que la TSH está frenada en los hipertiroidismos.

Pero investigaciones recientes han identificado un fragmento de la TSH que carece de actividad estimulante del tiroides, pero que es capaz de producir exoftalmos. Este fragmento es un glicopéptido que conserva intactas las beta-subunidades y parte de las alfa-subunidades de la TSH. Se ha podido comprobar que este fragmento se une a los receptores de membrana de los tejidos retroorbitarios y que las inmunoglobulinas del Basedow incrementan su capacidad de fijación, incrementando sus efectos.

2. DERMOPATIA INFILTRATIVA:

La causa de la dermatopatía infiltrativa o mixedema pretibial es todavía más obscura que en el caso anterior. La lesión consiste en ácido hialurónico depositado en el tejido subcutáneo. El mecanismo patogénico fue cuestionado por vez primera por Trotter y Eden en 1942, discutiendo que el mixedema localizado y el mixedema generalizado tuviesen patogenia común, actualmente sigue sin tener respuesta tal pregunta.

Por qué hay depósitos localizados de glicosaminoglicanos en los pacientes de Graves-Basedow y cuál es el estímulo de este proceso aún hoy nos es desconocido. Se cree desde hace tiempo que el mecanismo es autoinmunitario.

Varias teorías se discuten: la estimulación de la síntesis de colágeno por parte de una inmunoglobulina circulante (similar o idéntica a la TSI) o depósitos de complejos antígeno-anticuerpo con el consecuente daño y depósito de mucopolisacáridos (Freedberg, 1978) (89).

No parece haber correlación entre los niveles de autoanticuerpos (TSI) y la extensión y severidad de la lesión. Algunos estudios sugieren la existencia en el suero de los pacientes afectados de un factor estimulante de los fibroblastos, termo estable, de bajo peso molecular, que no sería una inmunoglobulina. Los esfuerzos por demostrar inmunoglobulinas en las lesiones de mixedema localizado no han tenido éxito.

* * *

HISTOPATOLOGIA

En el estudio histopatológico, el tiroides de los enfermos afectos de Graves-Basedow, presenta macroscópicamente un aumento de tamaño, generalmente simétrico y uniforme, no excesivo, no soliendo exceder del triple del tamaño normal, es decir alcanzado aproximadamente unos 80 a 90 gramos, su consistencia es firme y elástica y su superficie lisa o ligéramente lobulada, pudiendo ser nodular en raras ocasiones (en regiones de bocio endémico).

La cápsula está indemne y no adherente.

Al cortarlo, su superficie presenta un aspecto blando, carnososo, de color pardo rojizo que puede recordar la superficie de corte de un músculo.

Este aspecto macroscópico puede verse modificado debido a la administración previa de yodo, que provoca acumulación de coloide.

La principal característica de su histología es la hiper celularidad del parénquima, así como el aumento del tamaño celular, es pues un cuadro histológico de hiperplasia e hipertrofia glandular, depende de dos alteraciones:

- a) Un aumento en la altura de las células epiteliales de revestimiento, que se vuelven cilíndricas altas.
- b) Un aumento en el número de células, que se apilan en yemas papilares e invaden los espacios acinosos (179).

Por lo general, las papilas corresponden a prolongaciones simples no arborescentes, que se elevan poco sobre el epitelio adyacente. Las papilas aumentan el área de interfase coloide-superficie celular. A veces las papilas pueden ser de bastante longitud, adoptando un aspecto fungiforme y llenando prácticamente los acinos.

Las células no presentan atipias, pudiendo variar ligeramente en cuanto a su forma y tamaño. Sus núcleos son vesiculosos y las mitosis frecuentes.

El coloide es denso, escaso, tiñéndose fuertemente con los colorantes ácidos como la eosina y dando positiva la reacción del PAS. Viéndose pequeños y numerosos nuevos folículos, polimorfos y en ocasiones vacuolados. Habiendo una disminución de la relación entre la cantidad de coloide y la de folículos. En la interfase célula coloide aparecen vesículas claras de reabsorción presentando el coloide un aspecto "mordisqueado".

Las células foliculares aumentan de tamaño, se alargan, densifican su citoplasma y su núcleo adopta un aspecto más cromático por aumento de la cromatina. Ultraestructuralmente el tireocito contiene gran cantidad de organelas, substrato de hiperproducción de TGB y su acelerada reabsorción.

El estroma interacinoso pone de manifiesto un gran aumento del tejido linfoide, viéndose gran infiltración de linfocitos y de células plasmáticas y proliferación conjuntiva, apareciendo en algunas zonas grandes nódulos linfoides. La infiltración linfocítica no es tan intensa como la de la tiroiditis de

Hashimoto y la destrucción de los folículos tiroideos, habitual en esta es rara en el Basedow (179).

En ocasiones el cuadro patológico puede ser indistinguible del Hashimoto y a esto se le ha denominado por algunos autores Hashitoxicosis.

Este acúmulo de tejido linfoide en el tiroides, es un aspecto más de la hipertrofia linfoide generalizada en todo el organismo.

La vascularización está muy aumentada en toda la glándula. Todo este cuadro histológico característico puede verse modificado por los tratamientos preoperatorios con yodo o fármacos antitiroideos. Así por ejemplo el yodo estimula la acumulación del coloide, produce la desvascularización y la involución de la glándula. El tiouracilo, por el contrario, tiende a causar una intensa hiperplasia.

Por este motivo es imposible valorar, por la histología, la magnitud de la actividad funcional, cuando preoperatoriamente se ha seguido tratamiento (223).

- La hipófisis de estos enfermos es normal o muestra ligera hipoplasia de las células basófilas.
- En la región retroorbitaria se aprecia: un acúmulo de mucopolisacáridos hidrófilos que provocan edema, así como un aumento de la grasa y tumefacción de los músculos, con infiltración linfocitaria y

fragmentación de sus fibras, pudiendo haber a la larga fibrosis e hialinización, lo que conduce a una oftalmoplejia permanente.

- Si hay mixedema pretibial, se observa la dermis infiltrada por mucopolisacáridos y mucoproteínas, habiendo edema, fragmentación de las fibras colágenas y aumento del ácido hialurónico.

- El timo suele ser hiperplásico, al igual que todo el tejido linfoide, y las suprarrenales grandes. En los músculos hay degeneración grasa y atrofia.

- El hígado, en muy raras ocasiones, puede evidenciar cambios cirróticos y el miocardio no presenta alteraciones específicas y sólo a veces puede tener alteraciones degenerativas.

* * *

CLINICA

El comienzo de la enfermedad de Graves-Basedow suele ser lento, apareciendo síntomas a lo largo de meses o incluso años, si bien los factores desencadenantes antes mencionados, pueden en un momento dado poner de manifiesto una serie de alteraciones que, aunque ya existían con anterioridad, no habían sido valoradas por el paciente. El comienzo agudo de la enfermedad es francamente excepcional.

Una vez establecido, el cuadro clínico completo consta de la clásica triada sindrómica:

- 1) Hiperplasia de la glándula tiroidea.
- 2) Hipertiroidismo.
- 3) Oftalmopatía y dermopatía infiltrativa.

Estos síntomas se pueden dar todos juntos, o faltar cualquiera de ellos y así hay Graves-Basedow sin exoftalmos, sin bocio; incluso puede haber exoftalmos LATTS-positivos, sin hipertiroidismo, ni bocio, etc. Dando lugar a una serie de formas clínicas que veremos más adelante.

Cualquiera de los tres síntomas puede ser el primero en aparecer, si bien lo más frecuente es que se inicie la enfermedad con el síndrome hipertiroidео. Soliendo evolucionar con ondas de acentuación en su intensidad y otras de mejoría. Hemos decidido aunar la descripción de la clínica y la exploración de cada síntoma, ya que nos parece que su separación es un poco artificial y

ficticia.

1. HIPERPLASIA TIROIDEA:

Las características del tiroides de estos enfermos ya se han descrito en el capítulo de Anatomía Patológica. Puede ser interesante recordar que el 97% presentan una glándula difusamente aumentada de tamaño, tensa pero no dura, pudiendo en algunas ocasiones predominar el lóbulo derecho.

Debido a su gran vascularización (en ocasiones pasan por él dos litros minutos) es posible, en algunos casos ($\frac{1}{3}$ de los pacientes), palpase un thrill y auscultarse un soplo sistólico sobre él, debiendo diferenciarse de soplos venosos, carotídeos, valvulares aórticos y de los ruidos respiratorios.

Raramente pueden palpase nódulos, siendo frecuente por el contrario que su superficie sea lobulada.

Suele existir, según describió Marañón, un intenso dermografismo sobre la piel suprayacente.

2. HIPERTIROIDISMO:

Este síndrome nos puede proporcionar multitud de síntomas, unos producto del exceso de hormonas tiroideas circulantes y otros del aumento de sensibilidad de los tejidos a las catecolaminas, vamos a intentar clasificarlos de la siguiente forma:

a) Síntomas neuropsíquicos

Los individuos con un hipertiroidismo presentan un aspecto característico, pudiéndoseles diagnosticar en ocasiones al primer golpe de vista, ya que demuestran una expresión muy activa, con movimientos rápidos y mirada brillante, siendo más evidente todavía el diagnóstico en los Graves-Basedow si presentan exoftalmos y bocio.

Suelen aquejar nerviosismo e irritabilidad (debe valorarse cuidadosamente en las mujeres), ansiedad, premura por hacer las cosas, cambios bruscos del ánimo (es frecuente que alternen fases de euforia y depresión), insomnio (habitualmente unido a pesadillas) y hasta pueden desarrollarse verdaderos cuadros psicóticos, en personas predispuestas. La astenia contrasta con el deseo de estar en constante actividad y en ocasiones puede presentarse incoordinación psicofísica.

Todos estos síntomas psíquicos suelen ser apreciados mucho mejor por la familia y amigos que por el propio enfermo. Generalmente el hipertiroidismo es inteligente y muy rápido en captar ideas y en responder, pero a su vez pierden progresivamente la capacidad de concentración, haciéndose inconstantes y desordenados.

La exploración demuestra un temblor de finas oscilaciones (unos 8-10 movimientos por segundo), constante, rápido, regular, no intencional y que se exagera con las emociones.

Pudiendo observarse además de en las manos, en los párpados (signo de Rosenbach) y en la lengua. En las manos es fácilmente objetivable, extendiéndolas con los dedos separados y poniendo un papel encima.

A veces, estos enfermos pueden presentar cuadros de hiperkinesia intensa, llegando a imitar a un corea o a un Parkinson.

Igualmente a la exploración se evidencia una hiperreflexia tendinosa, sin que suela ser patológica. Pudiendo existir una arreflexia con neuritis.

Muchos de los síntomas de la enfermedad de Graves-Basedow por inespecíficos pueden llevar a confundir con una neurosis de ansiedad.

b) Síntomas metabólicos y digestivos

Se produce un notable incremento del metabolismo que supone una auténtica devastación energética y consecuentemente una mayor necesidad de eliminar calor que en condiciones normales.

De esta forma se produce un adelgazamiento rápido e intenso, incluso con apetito exaltado (especialmente tienen apetencia por los hidratos de carbono), así como termofobia o intolerancia al calor y manos calientes y sudorosas, habiendo en general fácil sudoración y polidipsia.

Hay cierta tendencia a la diarrea o aumento del número de defecaciones por una aceleración del tránsito intestinal, cuya causa es todavía desconocida,

pero sin embargo es este un síntoma poco constante, no siendo extraño encontrar estreñimiento entre los hipertiroideos. De igual modo la sialorrea y la hipocloridia se presentan con cierta frecuencia.

Por lo general hay un balance negativo de nitrógeno, acompañado de hipoalbuminemia. Siendo la curva de glucemia francamente diabética y si el enfermo era previamente diabético, la diabetes tiende a agravarse. Esta tendencia a la hiperglucemia, se debe al aumento de la glucogenolisis y a que la tiroxina es antagonista de la insulina. Igualmente se tiende a la cetosis y las cifras de colesterol suelen ser bajas por un aumento en su eliminación.

Otras alteraciones pueden ser neutropenia, linfocitosis y anemia discreta (1% de los enfermos presentan anemia perniciosa y anticuerpos antimucosa gástrica) aunque la eritropoyesis está aumentada.

c) Piel y faneras

La vasodilatación periférica y el aumento en la sudación, hacen que la piel sea fina, húmeda y caliente, pudiendo existir placas de despigmentación obscura (parecida a la del Addison) en zonas de roce, genitales y periorbitaria, así como vitíligo.

El dermatografismo suele ser importante, pudiendo haber telangiectasias y eritema palmar.

Las uñas y el pelo son frágiles y quebradizos, habiendo en ocasiones

placas de alopecia y más raramente puede aparecer el mechón blanco de Saiton. La onicolisis o uñas de Plummer se presentan con cierta frecuencia (separación entre el lecho ungueal y el margen distal de la uña).

d) Síntomas cardiovasculares

Se establece un estado de hiperdinamia circulatoria con vasodilatación arteriolar (disminución de las resistencias periféricas) debido a un aumento en las necesidades de oxígeno por parte de todos los tejidos, y para eliminar el exceso de calor producido, esto origina una serie de sintomatología cardiovascular como es: taquicardia, palpitaciones, hipertensión sistólica, soplos funcionales, pulso saltón, disnea, latido precordial y arterial visible.

La taquicardia puede llegar a las 160 pulsaciones por minuto y persiste durante el sueño.

Pueden presentarse taquicardias paroxísticas supraventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva, extrasístoles y en un 10% fibrilación auricular. Pero hay que tener en cuenta que puede haber enfermos hipertiroides con bradicardia (Bricaire, 1965) (36), si tienen un bloqueo o una bradicardia sinusal previa.

El volumen minuto, la velocidad circulatoria y la tensión arterial diferencial se encuentran aumentados.

En el E.C.G. además de las alteraciones ya citadas se produce una

elevación de P, R y T y un acortamiento del ST.

La disnea, si no hay fallo cardiaco, se debe a debilidad de los músculos intercostales o al incremento de la utilización del oxígeno. Aunque clásicamente se decía que estos enfermos padecían y morían del corazón (Moebius) e incluso se ha hablado de "tirocardiopatía" que llevaría a la asistolia, rara vez el hipertiroidismo puede ser el causante de una asistolia sin que haya otra cardiopatía previamente. Lo que sí puede hacer es descompensar la cardiopatía ya existente, debiéndose tratar el hipertiroidismo para poder compensarla, pues además suelen ser resistentes a la digital (201).

e) Síntomas osteo-musculares

Es clásico el describir una osteoporosis como síntoma relativamente frecuente en la enfermedad de Graves-Basedow, pero su causa no está todavía bien determinada. Clásicamente se atribuía al hipercatabolismo proteico pero en la actualidad se sabe que en el 10% de los casos hay una hipercalcemia por movilización mineral del hueso, aumentando la eliminación de calcio y fósforo por la orina (hipercalcemia secundaria). Quizás todo esto pueda deberse al aumento del flujo sanguíneo en el sistema óseo al igual que en el resto del organismo (Baxter, 1966).

No se sabe la relación existente con variaciones de la calcitonina. Lo que sí parece ser cierto es que esta osteoporosis origina, tras la intervención quirúrgica, un rápido paso de calcio de la sangre a los huesos, produciéndose hipocalcemias que generalmente se atribuyen a hipoparatiroidismos (Michie,

1971) (176).

Dentro del sistema muscular es frecuente la debilidad y fragilidad precoz de la musculatura proximal cuando los cuadros clínicos son intensos. Siendo síntomas, la astenia y la fatigabilidad fácil, que se encuentran en el 70% de estos enfermos (Satoyoshi, 1963; Ramsay, 1966). Esto lleva a que los pacientes tengan dificultades para subir escaleras, levantarse del suelo o incluso peinarse.

Pero hay casos en que se presenta la llamada miopatía tireotóxica, habiendo en ella atrofia discreta de los cinturones escapular y pelviano, que suele ser simétrica y que afecta más a los extensores que a los flexores. El factor patogénico más importante parece ser el incremento del catabolismo proteico muscular, aunque en ocasiones se han evidenciado lesiones histopatológicas de polimiositis. Estas alteraciones ceden con el tratamiento.

Las acropaquias fueron por primera vez descritas en estos enfermos por Thomas en 1933, se dan en el 1% de los pacientes, recuerdan a los dedos en palillo de tambor, generalmente se asocian a exoftalmos y mixedema pretibial (Kinsella, 1968) y hay una gran proliferación del periostio, siendo escasa la de los tejidos blandos.

f) Síntomas endocrinos

En las mujeres es frecuente la oligomenorrea y amenorrea. El embarazo las puede mejorar pero el peligro de abortar es grande.

En los hombres inicialmente puede existir un aumento en la actividad sexual y la libido, que posteriormente decae, manteniéndose conservada la fertilidad.

Entre un 10% y un 20% de los varones con enfermedad de Graves-Basedow presentan ginecomastia, su patogenia es desconocida, comienza con el cuadro hipertiroideo ya establecido, mejora con el tratamiento de este y las determinaciones hormonales así como los testículos son normales.

El ciclo circadiano de producción del cortisol se acentúa y exagera, presentando los corticosteroides un metabolismo muy rápido por aumento de su destrucción periférica. Las catecolaminas son normales, si bien su acción se ve potenciada por las hormonas tiroideas.

CUADRO III³

SINTOMAS Y SIGNOS EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW (FRECUENCIA)

<u>SINTOMAS</u>		<u>SIGNOS</u>	
Nerviosismo	99%	Bocio	97-100%
Aumento de la sudoración	91%	Taquicardia	97-100%
Hipersensibilidad al calor	89%	Cambios en la piel	97%
Palpitaciones	89%	Tremor	97%
Fatiga	89%	Soplo en el tiroides	77%
Pérdida de peso	85%	Signos oculares	71%
Taquicardia	82%	Fibrilación auricular	10%
Disnea	75%	Esplenomegalia	10%
Aumento del apetito	65%	Ginecomastia	10%
Alteraciones visuales	54%	Palma hepática	8%
Aumento del número de deposiciones	33%	Vitiligo	7%

³ Adaptado y modificado de Williams, R.H.: *Thiorucil treatment of thyrotoxicosis*. J. Clin. Endocrinol., 6:1-22, 1946 (291).

3. OFTALMOPATIA Y DERMOPATIA INEILTRATIVA

a) Oftalmopatía

Uno de los signos más característicos del Graves-Basedow es la proptosis o exoftalmos, presentándose además en la mayoría de los casos, y consiste en una protusión de los globos oculares por aumento del tejido retroorbitario (Doniach y Florin-Christensen, 1975) (71).

Puede, el exoftalmos, ser uni o bilateral y puede ser simétrico o predominante en un lado. Aunque lo más frecuente es que sea bilateral, cuando sea unilateral habrá que hacer diagnóstico diferencial con tumores de la órbita, traumatismos, miopías, inflamaciones, ya que sólo el 19% de estos se deben al tiroides, como Pohjole encontró en 1964.

Si bien es el exoftalmos el responsable de la mayoría de las manifestaciones oculares en el Graves-Basedow, no es ni el primero ni el único signo ocular y así podemos encontrar incluso antes de que se demuestre una exoftalmia medible que la abertura palpebral se ensancha por retracción del párpado superior, que el parpadeo disminuye su frecuencia y que el párpado superior no desciende a la velocidad normal (retraso palpebral) cuando se dirige la vista hacia abajo. Siendo la mirada brillante, fija, húmeda y teniendo un aire de "espanto" o de asombro. Todos estos signos se pueden también observar en la oftalmoplejia exoftálmica y parece obedecer a un aumento en el tono del sistema nervioso simpático (163), según algunos autores, mientras que otros aparte de este hiperestímulo simpático sobre el músculo de Müller

también los achacan a una incoordinación entre el elevador del párpado y el orbicular (201).

Cada signo ocular en la enfermedad de Graves-Basedow se ha descrito o asociado a algún autor, dándole un nombre, si bien como decía The Lancet hace años muy irónicamente "si estos hombres levantaran la cabeza se encontrarían, muchas veces, sorprendidos, al ver su nombre unido a un signo que jamás describieron". Los más importantes son los siguientes:

- Signo de Dalrymple: ensanchamiento de la hendidura palpebral o retracción del párpado superior.
- Signo de Stellwag: disminución de la frecuencia del parpadeo.
- Signo de Von Graefe: retraso del párpado superior al mirar hacia abajo, viéndose la esclerótica por encima de la córnea.
- Signo de Enroth: tumefacción del párpado superior o de ambos párpados.
- Signo de Boston: movilidad a sacudidas, espasmódica o en rueda dentada del párpado superior, al dirigir la mirada hacia abajo.
- Signo de Gifford: dificultad para la eversión del párpado superior.
- Signo de Jellinek: pigmentación del párpado superior.
- Signo de Kocher: elevación más rápida del párpado superior al mirar hacia arriba o retraso del globo ocular.
- Signo de Griffith: retraso del párpado inferior al mirar hacia arriba.
- Signo de Rosenbach: temblor de los párpados al mantenerlos cerrados sin fuerza.

- Signo de Möbius: debilidad de la convergencia.
- Signo de Suker: incapacidad para sostener la rotación lateral de los ojos, o estrabismo divergente al pasar la mirada de un lateral al frente.
- Signo de Ballet: paresia parcial o completa de uno o más músculos extraoculares.
- Signo de Cowen: reacción papilar consensual a sacudidas.
- Signo de Löwy: amplia y rápida dilatación de las pupilas con solución débil de adrenalina.
- Signo de Topolansky: periqueratitis congestiva.
- Signo de Saiton: nistagmus horizontal.
- Signo de Joffroy: falta de contracción del frontal al mirar hacia arriba.
- Signo de Dunphy: aparición o intensificación de la congestión sobre la inserción del músculo recto lateral.

La congestión y la quemosis de la conjuntiva son hallazgos constantes en el exoftalmos, y generalmente aparecen antes que él. De hecho el signo de Dunphy precede y conlleva un aumento de la proptosis (163).

El edema orbitario, la tumefacción de los músculos extraoculares y la acumulación de grasa determinan la protusión del tejido orbitario por encima del globo ocular, además de la exoftalmia; este almohadillado firme y principalmente supraorbitario, contrasta con el edema blando y de localización infraorbitaria del hipotiroidismo (107). Igualmente suele existir una fotofobia intensa.

Aunque el exoftalmos, suele ser bilateral, con frecuencia comienza en un ojo y sigue siendo mayor en este durante toda la enfermedad. Se sabe que es más frecuente en los varones y que no guarda paralelismo con la intensidad del hipertiroidismo, así el tratamiento y la compensación de este puede o no corregir la exoftalmia. Parece ser más frecuente en los negros, siendo la exoftalmia relativa más común en los orientales. La etiología y la descripción histológica de esta lesión han sido ya descritos en los apartados correspondientes.

La medición de la cuantía del exoftalmos ofrece problemas de evaluación pues tanto la profundidad de la órbita y la cantidad de grasa orbitaria extraocular y de los demás tejidos son características heredadas, de todas maneras puede hacerse de varias formas. Lo que se pretende es medir la distancia del vértice de la córnea por delante del borde lateral de la órbita y esto puede conseguirse simplemente poniendo el cero de una regla milimetrada transparente en el borde lateral palpable de la órbita y con la regla en el plano sagital se mira en ángulo recto a través de ella al vértice de la córnea, leyéndose la distancia, igualmente esta medición puede hacerse y de forma más exacta con el exoftalmómetro de Hertel que permite ver el vértice de la córnea desde enfrente del enfermo por reflexión en un espejo situado encima de una escala graduada en milímetros, también se utiliza el exoftalmómetro de Luedde. La distancia desde el vértice corneal al borde orbitario lateral puede variar entre 12 y 21 mm. en condiciones normales, pero se considera que una diferencia entre los dos ojos de 5 mm. o más es patológica. Siempre se deben efectuar exámenes repetidos y tener en cuenta otros criterios para llegar a un

diagnóstico adecuado, siendo lo más importante la detección de cambios progresivos.

El exoftalmos puede llegar a convertirse en "maligno", en el 2% de estos pacientes, cuando se transforma en progresivo y severo llegando a un grado en que los párpados ya no pueden proteger adecuadamente al ojo, apareciendo edema palpebral, diplopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, quemosis, lagofthalmia, oftalmoplejia por parálisis de la musculatura extrínseca (la mirada hacia arriba y afuera es casi siempre la primera afectada), queratitis, papiledema, glaucoma, y pudiendo acabar finalmente con panoftalmia y ceguera.

Este exoftalmos maligno u oftalmopatía infiltrativa puede aparecer en ausencia de hipertiroidismo, ya porque lo preceda o ya porque no aparezca nunca, o por el contrario puede hacerlo cuando el sujeto lleva mucho tiempo con su síndrome hipertiroideo. Su evolución es imprevisible, pudiendo haber remisiones, estancamientos y acentuaciones que no se sabe a qué obedecen, por lo que es difícil la valoración de los tratamientos.

El término oftalmoplejia exoftálmica se usa para describir la exoftalmia progresiva que se desarrolla en eutiroideos o después de crisis tireotóxicas compensadas, aunque en ocasiones se utiliza erróneamente para denominar cualquier exoftalmia endocrina. Los tratamientos utilizados en el exoftalmos serán descritos en el capítulo correspondiente a la terapéutica de la enfermedad de Graves-Basedow.

CUADRO IV

DIAGNOSTICO DIFERNCIAL ENTRE EL EXOFTALMOS BENIGNO Y MALIGNO

BENIGNO

Retracción del párpado superior
(signo de Dalrymple)

Ensanchamiento de la hendidura
palpebral

Proptosis simple

Mirada de asombro

Edema palpebral discreto

Aumento del tono simpático como
causa patogénica (no infiltrativo)

MALIGNO

Quemosis (edema conjuntival)

Diplopia

Queratitis

Papiledema

Peligro de ceguera

Oftalmoplejia

Infiltración retroorbitaria por
mucopolisacáridos y miositis
autoinmune

b) Dermopatía infiltrativa

Aparece en el 5% de los casos, llamándose también mixedema pretibial, y su patogenia es similar a la de la oftalmopatía (depósito de mucopolisacáridos), coincidiendo con ella en la mayoría de las veces (Freedberg, 1978) (89).

La lesión presenta una piel gruesa de aspecto porcino, color amarillo-anaranjado, indurada, áspera, edematosa y brillante. Su localización más frecuente es en la zona pretibial pero puede observarse, aunque con menos frecuencia, en otras zonas del cuerpo (tronco y extremidades superiores).

Histológicamente la dermis está engrosada e infiltrada por mucopolisacáridos y células redondas. Según algunos, los enfermos con este tipo de lesión cutánea suelen tener niveles muy altos de LATS y frecuentemente coexiste con exoftalmos maligno (160).

De todas las formas, al igual que en el exoftalmos, su desarrollo no está en relación con la duración o grado del hipertiroidismo (incluso se puede dar en sujetos eutiroides).

4. OTROS SINTOMAS

Se han descrito dolores abdominales que pueden parecer pancreatitis, cólicos hepáticos o perforaciones cuya génesis no se ha podido determinar (Chapman y Maloof, 1956). También puede haber algias en espalda y

subacromiales. Incluso se han observado cuadros de encefalitis con sintomatología muy florida que ceden con el tratamiento del hipertiroidismo. Los hematíes aunque en general son normales pueden tener cierta hiperplasia, aunque como ya hemos apuntado anteriormente en un 1% los pacientes presentan anemia perniciosa que se piensa puede estar en relación con los anticuerpos antimucosa gástrica y factor intrínseco.

* * *

FORMAS CLINICAS

El comité de Nomenclatura de la Asociación Tiroidea Americana dentro de su clasificación de los hipertiroidismos distingue las siguientes formas clínicas en la enfermedad de Graves-Basedow.

1. Con alteraciones oculares (Oftalmopatía).
2. Con mixedema localizado (Dermopatía).
3. Con acropaquias.
4. Neonatal.
5. Con nódulo o nódulos incidentales, no funcionales.
6. Con eutiroidismo y alteraciones oculares.

La mayoría de estas formas de presentarse clínicamente la enfermedad ya las hemos comentado a lo largo de los capítulos anteriores.

Así ya hemos hablado extensamente de la posibilidad de aparición de un exoftalmos en enfermos sin sintomatología tiroidea, de su falta de relación con el síndrome hipertiroidico, de su evolución y etiología, etc. A esta forma clínica se la denomina frecuentemente como enfermedad de Graves-Basedow oftálmica y una proporción variable de estos enfermos desarrollan finalmente un hipertiroidismo.

En cuanto a la forma con dermatopatía ha sido igualmente desarrollada en los capítulos precedentes, pudiendo destacar aquí su frecuente asociación con

el exoftalmos y no raras veces en su forma maligna, compartiendo etiología.

Lo mismo podemos decir de las demás formas clínicas, excepto la forma neonatal de la que hablaremos ahora, así como de una forma no recogida en esta clasificación pero sí aceptada por la mayoría de los autores como es el hipertiroidismo apático o enmascarado.

BASEDOW NEONATAL

La enfermedad de Graves-Basedow neonatal se presenta un 2 de cada 100 nacimientos y presenta una serie de problemas especiales tanto de diagnóstico como de tratamiento (Burrow, 1978) (40). Hay que resaltar como muy interesante en el área de la autoinmunidad, la observación del paso transplacentario de la madre al hijo de una sustancia patogénica. La mayoría de los casos de Graves neonatal se dan en hijos nacidos de madres con enfermedad de Graves-Basedow activa o reciente (Howard y Hayles, 1978) (130). La enfermedad es variable en cuanto a intensidad y suele ser evidente al poco tiempo del nacimiento, curándose espontáneamente, por lo general, hacia los tres meses de vida.

Menos frecuentemente, la enfermedad de Graves no se presenta al nacer sino durante la primera infancia. En estos casos tardíos hay a menudo una historia familiar de Basedow (pero no siempre incluyendo a la madre) y el proceso no se autolimita.

El papel de los mecanismos inmunológicos en la patogénesis de esta

forma clínica neonatal, ha merecido una considerable atención.

El hallazgo de TSI en el suero de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow, sugiere que la forma neonatal es el resultado, probablemente, del paso transplacentario de estas inmunoglobulinas, y tanto el LATS como el LATS-P se han hallado en el suero de recién nacidos con enfermedad de Graves (Dirmikis y Munro, 1975) (66). Estos casos representan una de los argumentos más potentes en favor de los TSI como el factor patogénico más importante en el Graves-Basedow.

Hollingsworth y Mabry (1976) (129) han puesto en duda la importancia del paso transplacentario de inmunoglobulinas como causa de la enfermedad de Basedow neonatal, sobre todo en el menos común pero más severo tipo persistente. En estos casos, los factores genéticos pueden jugar un papel muy importante.

Cuando el Graves-Basedow se presenta en los niños suele tener un comienzo muy agudo, predominando los síntomas neuromusculares, los oculares y la taquicardia, creciendo muy rápidamente cuando se inicia pero produciendo una aceleración de la edad ósea y consiguientemente una talla corta a la larga.

BASEDOW ENMASCARADO O APATICO

La tirotoxicosis enmascarada suele presentarse en los ancianos sin ninguna de las manifestaciones clínicas habituales o siendo muy poco expresiva, predominando en general los síntomas circulatorios que frecuentemente se

atribuyen a otras causas. También se denomina hipertiroidismo "apático" o adinámico, debido a que en ocasiones, la manifestación principal es la apatía pues falta el estado de hipertonía simpático-adrenérgica (hiperquinesia, temblor, nerviosismo, intranquilidad, etc.) habiendo por el contrario un estado de adinamia y agotamiento físico y mental, que algunos autores atribuyen a un fracaso adrenal asociado (mejoran con cortisona) y al hipercatabolismo proteico. Esta forma de tirotoxicosis fue descrita por Lahey en 1931 significando que era raro el exoftalmos (si bien Thomas en 1970 asegura que puede haber blefaroptosis) y que el aspecto general del sujeto hacía pensar más en un hipotiroidismo (indiferencia, retraso en las respuestas, piel seca, etc.) que en un hipertiroidismo, aunque lo que sí presentan es pérdida de peso, fibrilación auricular y miopatía frecuente, con determinaciones hormonales claras de hiperfunción.

Algunos autores afirman que esta forma apática aparece en los hipertiroidismos de larga evolución no tratados, por fracaso de los sistemas enzimáticos tisulares o de la producción de catecolaminas, se sabe que en estos casos de muchos años de evolución es frecuente se asocie a miopatía severa, miastenia gravis o al menos estados miasteniformes. Este tipo de enfermos pueden presentar de la misma forma crisis tireotóxicas apáticas en las que predomina la situación comatosa, teniendo con frecuencia un desenlace fatal.

BASEDOW EUTIROIDEO

Se han descrito algunos casos de enfermedad de Graves-Basedow eutiroidea, incluso hipotiroidea, con alguno o algunos del resto de signos

característicos de la misma (Borst, Eil y Burman, 1983) (30).

Durante mucho tiempo se creyó que el síndrome hipertiroideo era un componente fundamental del cuadro clínico del Basedow, esto se deshechó cuando Werner en 1955 describió la oftalmopatía clásica de esta enfermedad en diez pacientes eutiroides. Posteriormente otros autores han avalado este hallazgo comprobando su existencia en sujetos con oftalmopatía infiltrativa y/o mixedema pretibial. Lo que no se ha podido aclarar todavía es el por qué falta el síndrome hipertiroideo, pensándose que se debe a la existencia de una reserva tiroidea limitada, por la existencia de lesiones similares a la del Hashimoto o por anticuerpos bloqueantes o por alteraciones intrínsecas de los tireocitos en estos pacientes (160).

Su diagnóstico requiere aparte de un buen diagnóstico diferencial con el resto de causa que pueden producir un exoftalmos, hacer una supresión de la T_3 para demostrar la autonomía de la función del tiroides.

* * *

DIAGNOSTICO

El diagnóstico clínico de la enfermedad de Graves-Basedow en los casos típicos no suele presentar ninguna dificultad, ya que el cuadro suele ser muy característico, incluso darnos una imagen patognomónica, sobre todo la coexistencia de exoftalmos, bocio difuso, taquicardia (raro que con menos de 100 p.m. haya Graves-Basedow), temblor, adelgazamiento, nerviosismo y piel húmeda y caliente (poner en duda todo Basedow con las manos frías, a no ser que esté en tratamiento), son muy demostrativos.

Pero dentro del diagnóstico de las tirotoxicosis tenemos aún retos como en los siguientes casos: reconocer las formas clínicas atípicas u ocultas, diferenciar las tirotoxicosis de otras condiciones que pueden causar real o aparentemente elevaciones séricas de las hormonas tiroideas y distinguir correctamente entre sus diferentes causas para así instaurar el tratamiento más conveniente (Ladenson, 1991) (148).

El conjunto del cuadro clínico es el dato más importante en el momento de hacer el diagnóstico, teniendo preferencia en caso de discrepancia con otras pruebas diagnósticas. Hay una variabilidad considerable en la relación entre los signos clínicos específicos y la severidad de la enfermedad. Por ejemplo, aunque la pérdida de peso a pesar del buen apetito es una manifestación clásica, algunos pacientes pueden ganar peso y otros estar anoréxicos (148). Sabemos del incremento de riesgo del Graves en algunas poblaciones: mujeres de la segunda a la quinta década de la vida, pacientes con antecedentes familiares de

enfermedad tiroidea autoinmune y aquellos con otras enfermedades de patogenia autoinmune (anemia perniciosa, diabetes mellitus tipo I, miastenia gravis, etc.).

El diagnóstico puede ser difícil y plantear problemas en los casos atípicos, oligosintomáticos y en las formas frustradas, donde falta el bocio y/o el exoftalmos y la expresividad del síndrome hipertiroideo es monosintomática (formas digestivas, cardiovasculares, adinámicas, psicóticas, etc.). Es en estos casos donde tienen realmente importancia las exploraciones complementarias que vamos a describir a continuación.

1. EFECTOS PERIFERICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Sería ideal determinar las alteraciones que sobre los tejidos periféricos producen el exceso de hormonas tiroideas, pero al ser estas alteraciones inespecíficas no son de utilidad como índice diagnóstico.

Las más utilizadas son:

1.1. METABOLISMO BASAL

Una de las funciones principales de las hormonas tiroideas es incrementar la actividad metabólica de los tejidos, produciendo un aumento del consumo de oxígeno, de la producción calórica del organismo y por tanto del metabolismo basal. A pesar de que continúa la controversia sobre el mecanismo exacto de acción de las hormonas tiroideas a nivel celular, hay acuerdo en que la principal acción es regular el consumo de oxígeno celular (Katzeff, 1988) (136). Se ha estimado que alrededor del 40% de la consumición de oxígeno en

reposo es regulado por las hormonas tiroideas por medio de cambios en las enzimas celulares, en el transporte de electrones y en la síntesis de proteínas.

Esta prueba se basa en que la tasa de consumo de oxígeno depende en gran parte de la concentración de hormonas tiroideas, no midiéndose pues directamente la función tiroidea sino la producción calórica (se deduce del consumo de oxígeno o de la producción de carbónico) que se relaciona con la superficie corporal (deducida del peso y la talla del sujeto).

Al realizarlo el individuo debe encontrarse en condiciones basales, despierto, relajado física y mentalmente, en reposo, en ayuno de doce horas y a una temperatura adecuada. Consistiendo técnicamente en hacer respirar al sujeto en un circuito cerrado con una cantidad conocida de oxígeno y se mide la tasa de metabolismo de O_2 a CO_2 , determinando de esta manera el oxígeno consumido.

Los resultados se expresan en calorías producidas por metro cuadrado de superficie corporal en la unidad de tiempo y se compara con el resultado promedio normal para un individuo del mismo sexo, edad, peso y superficie corporal, expresándose finalmente como un tanto por ciento inferior o superior a lo normal.

Se considera como valor normal al más o menos 10% respecto al valor teórico.

En el hipertiroidismo esta cifra se halla aumentada, pero no deben valorarse como tales las cifras inferiores a +15 (para algunos +20). Se debe repetir esta prueba tres veces en distintos días para asegurar los resultados.

Esta técnica fue el medio común de diagnóstico del hipertiroidismo antes de la introducción de las determinaciones químicas hormonales, estando en la actualidad prácticamente abandonada, debido a su inespecificidad, su poco valor semiológico, lo engorroso de su técnica y la gran cantidad de procesos que pueden alterarlo y dar resultados erróneos.

De esta forma un metabolismo basal nos puede dar elevado por acromegalia, diabetes insípida, alcoholismo, falta de sueño, fiebre, ansiedad, neoplasia, etc., aparte de los defectos de técnica por falta de condiciones basales, (ver cuadro V).

Werner afirma que un sujeto normal, con un poco de entrenamiento, puede variar a voluntad su metabolismo basal entre +90 y -30 (124T). Debido a todo esto y a que uno de los principales diagnósticos diferenciales que deben hacerse en el Graves-Basedow es con las distonías neurovegetativas, siendo en estas también los valores del metabolismo basal elevados, se ha abandonado prácticamente su utilización como método diagnóstico, aunque para algunos puede ser útil para seguir la evolución del tratamiento en estos enfermos.

CUADRO V⁴

ESTADOS CLINICOS QUE ALTERAN EL METABOLISMO BASAL

<u>Incremento</u>	<u>Descenso</u>
Fiebre	Obesidad
Embarazo	Inanición/anorexia
Fármacos agonistas adrenérgicos	Hipogonadismo
Feocromocitoma	Insuficiencia adrenal
Cáncer	Sueño
Neuromiopatías	Inmovilización
Acromegalia	Fármacos antagonistas adrenérgicos
Policitemia	
Enfermedad de Paget	

1.2. REFLEXOGRAMA AQUILEO

El reflexograma aquileo, debido a su sencillez y fácil determinación, ha sido un test ampliamente usado y mientras para unos su valor en el diagnóstico del hipertiroidismo es prácticamente nulo, para otros puede ser un dato muy útil cuando es positivo. También se denomina fotomotograma o test de Lawson.

Su fundamento se basa en la observación que hizo Woltman, confirmada posteriormente por Chaney, de que el período de relajación muscular tras una contracción está prolongado en los hipotiroideos y acortado en los

⁴ Tomado de Klein, I.: *Metabolic, Physiologic, and Clinical Indexes of Thyroid Function*. En Werner and Ingbar's *The Thyroid*. 6^a ed. Philadelphia, 1991. p 487.

hipertiroides. La duración de esta respuesta puede objetivarse fácilmente en el reflejo aquileo (Fogel, 1962), registrándose las variaciones de la corriente eléctrica de salida de una célula fotoeléctrica estimulada por un rayo de luz, a través de la cual se mueve el pie al percutir sobre el tendón de Aquiles y se mide el tiempo de semirrelajación que es el intervalo que va desde que se da el golpe sobre el tendón y el punto en que el músculo se ha relajado en la mitad de su contracción máxima (fotomotografía).

Se consideran valores normales entre 240 a 360 milisegundos, pero éstos pueden alterarse por múltiples causas además de las tiroideas. Cuando se acorta por debajo de los 240 milisegundos es positivo de hipertiroidismo, y aunque en los distónicos también puede estar acortado éste se normaliza cuando se le da nembutal, cosa que no ocurre en los hipertiroides. Hay muchas enfermedades no tiroideas que pueden alterarlo: enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, hipotermia, edema periférico, anorexia nerviosa y malnutrición.

Tiene el inconveniente de que en el 40%-75% de los hipertiroides es normal (Rives), mientras que está acortado en muchas otras situaciones. Se considera que la sensibilidad y la especificidad del test para un diagnóstico aproximado solamente es de un 35% (Becker, 1986; Olsen, 1991) (195) Por esto la mayoría de los autores sólo lo utilizan como método de control del tratamiento.

1.3.MEDIDAS DEL FUNCIONAMIENTO CARDIOVASCULAR

Las manifestaciones cardiovasculares son de los cambios clínicos más

precoces y más pronunciados en las enfermedades tiroideas. Hay alteraciones en la circulación periférica, en la contractilidad cardíaca y en el tamaño cardíaco, en el sistema nervioso adrenérgico y en el volumen sanguíneo (Klein, 1990) (139). La posibilidad de mediciones hemodinámicas no invasivas las convierten en uno de los medios más sensibles para determinar los efectos periféricos de las hormonas tiroideas.

El uso simultáneo del E.C.G., del fonocardiograma, de la presión arterial carotídea, de la ecocardiografía y el Doppler, permiten definir diferentes intervalos en los tiempos sistólicos y diastólicos cardíacos. Entre ellos podemos considerar: periodo preeyectivo (PEP) (desde el comienzo del complejo QRS hasta la apertura de la válvula aórtica), tiempo de contracción isovolumétrica (ICT) (desde el cierre de la válvula mitral hasta la apertura de la válvula aórtica), tiempo de eyección ventricular izquierda (LVET) y el tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT) (desde el cierre de la válvula aórtica a la apertura de la válvula mitral).

Los pacientes con tirotoxicosis presentan acortados el PEP, el LVET y el ICT y una disminución de las resistencias vasculares sistémicas (Klein, 1990; Mintz, 1991) (139) (177), así como una prolongación del IVRT. Los betabloqueantes no alteran significativamente ni el PEP ni el ICT y los antitiroideos devuelven a valores normales todos estos periodos previamente alterados (Tseng et al, 1989) (272).

Antiguamente se utilizaba la medición del intervalo Q-Kd, que consistía

en medir el intervalo de tiempo entre el inicio de la onda Q en el E.C.G. y el inicio de los sonidos de Korotoff registrados por el micrófono de un fonoarteriógrafo situado bajo el manguito de un esfigmomanómetro hinchado a una presión equivalente a la diastólica. Refleja la contractilidad cardiaca y el tiempo de transmisión de la onda del pulso hasta la arteria braquial. Está acortado en el hipertiroidismo, es inespecífico y además requiere una instrumentación especializada. En la actualidad ha quedado desplazado por las mediciones de los periodos descritos más arriba.

El uso de estos test está limitado por otros factores que alteran la hemodinámica cardiaca. Pero sin duda estas medidas son los mejores test objetivos para la valoración de la acción periférica de las hormonas tiroideas y de la respuesta al tratamiento con antitiroideos.

2. DETERMINACION DE LAS CONCENTRACIONES DE LAS HORMONAS SERICAS

En condiciones normales el tiroides produce diariamente 10 micro gramos de T_4 , que se unen en el torrente circulatorio en un 99.95% a proteínas transportadoras, permaneciendo en forma libre sólomente un 0.05% (forma activa).

También se producen a nivel glandular, 6 micro gramos diarios de T_3 , que sólo son el 20% de la producción diaria, proviniendo el 80% restante (24 micro gramos) de la transformación de T_4 a T_3 a nivel periférico. La T_3 se vehícula en el plasma unida a proteínas transportadoras, permaneciendo sólomente el

0.03% en forma libre.

Por lo general hay una relación entre la hormona total y la libre, y ya que la forma activa o libre presenta gran dificultad para su medición, se mide la concentración total, teniéndose posteriormente en cuenta que hay que corregir ese valor cuando existen cambios en la concentración de la proteína transportadora.

En un principio la concentración de las hormonas tiroideas se estimaba de forma indirecta (se medía el yodo plasmático), utilizándose diversas técnicas cuya finalidad era separar el yodo que forma parte de las hormonas tiroideas del resto del yodo existente en el plasma. Estas determinaciones eran muy poco específicas, hasta que por fin se consiguió, gracias a las técnicas de radioinmunoensayo, la medición directa de las hormonas.

2.1.METODOS INDIRECTOS

2.1.1.YODO LIGADO A PROTEINAS O PBI:

El PBI (protein bound iodine) se ha utilizado con gran asiduidad, siendo uno de los métodos clásicos para la evaluación indirecta de la concentración plasmática de las hormonas tiroideas.

Se basa en que el 95% del yodo plasmático se encuentra unido a proteínas, siendo el 5% restante yodo inorgánico. La fracción proteica se compone de T₃, T₄, MIT, DIT y otros aminoácidos yodados no hormonales. Se

comprobó que la unión de estos componentes con las proteínas no se rompía si se precipitaban éstas con ácidos, álcalis o calor, pudiéndose de esta forma medirse por separado el yodo precipitado con las proteínas, del yodo total.

Los valores normales del PBI varían entre 4 a 8 microgramos por 100 ml., que están aumentados por supuesto en el hipertiroidismo (90% de los casos).

Pero estos valores son influenciados por muchos factores, aparte de la concentración de las proteínas transportadoras como es lógico, pudiendo aumentar en la gestación, hepatitis agudas, tumores malignos, aporte excesivo de yodo exógeno (jarabes, bronceadores, contrastes, polivitamínicos, etc.), permaneciendo elevado durante meses o años en algunos casos.

Incluso en ocasiones el paso a la sangre de grandes cantidades de MIT y DIT (fase inicial de la tiroiditis subaguda, alteraciones enzimáticas, déficit de acoplamiento de MIT y DIT, defecto de desyodización) conduce a valores de PBI enormemente elevados, (sin relación con los de T_3 y T_4) que no dan idea de la situación funcional de la glándula.

Todos estos motivos y, sobre todo, el hecho de que se puedan determinar directamente las hormonas tiroideas tanto en su forma total como en su forma libre, ha determinado prácticamente el abandono de su utilización en la actualidad, tanto como método diagnóstico como de seguimiento.

2.1.2. YODO SERICO EXTRAIBLE POR BUTANOL O BEI:

Debido a que con el método anterior también precipitan yodo proteínas no hormonales y colorantes yodados (en caso de que se hayan administrado al enfermo), se buscó una forma de extraer las hormonas tiroideas de los anteriores.

Así tratando el precipitado del PBI con butanol acidificado, las hormonas pasan al butanol, permaneciendo en el precipitado la tiroglobulina y las yodo proteínas no hormonales. Pero al butanol también pasan yodo orgánico y contrastes yodados. Lavando el extracto butanólico con álcali (solución de Blau) se separa el yodo inorgánico, quedándonos al final en el butanol sólo los contrastes y las hormonas.

Los valores normales del BEI oscilan entre 3.2 a 7.2 microgr. por 100 ml., los del yodo total entre 5 a 9 microgr. por 100 ml. y los de yodo inorgánico 0.5 a 1.5 microgr. por 100 ml.

De esta manera en el caso de que no se hubiesen administrado contrastes radiológicos yodados al enfermo, esta técnica tenía su utilidad, eliminando la interferencia de las yodo proteínas anormales y los colorantes.

2.1.3. OTRAS PRUEBAS:

- T_4 por columna (T_4 -C) o determinación del yodo tiroxínico (I- T_4): no se valora la cantidad de hormona, sino la cantidad de yodo de ella. Tiene problemas de posibles contaminaciones, igual que las anteriores.

- Métodos de ligadura in vitro de la T_3 marcada o test de Hamolsky.
- Desplazamiento de la T_4 ligada o serum- T_4 (S- T_4).

Todas estas pruebas diagnósticas, así como las dos anteriores, han perdido su interés en la actualidad, gracias a la aparición de los métodos directos de evaluación de las hormonas y sobre todo del radioinmunoanálisis. De esta forma la mayoría de los autores actuales ni los citan y si lo hacen es como recuerdo histórico.

2.2.METODOS DIRECTOS

El diagnóstico de tirotoxicosis se ha basado tradicionalmente en la detección en el laboratorio de niveles elevados de tiroxina (total y libre) y de T_3 ; pudiendo haber también elevaciones aisladas de una de las dos. Estas determinaciones hormonales tienen dos limitaciones: puede haber otras causas que se confundan con tirotoxicosis de elevación de las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas y algunos pacientes tienen niveles hormonales en el límite máximo del rango normal.

2.2.1.TIROXINA SERICA TOTAL:

Se determina la cantidad total de tiroxina presente en el suero y no, como en las técnicas anteriormente expuestas, la cantidad de yodo de esta tiroxina. No estando expuesto a posibles contaminaciones por yodo orgánico e inorgánico.

En la actualidad se prefieren las técnicas de dosificación radioinmunológicas, pero aún se utilizan métodos competitivos basados en la afinidad de esta hormona para unirse a las proteínas transportadoras (TBG).

- Métodos competitivos: inicialmente descrito por Murphy (1962). Se basa en la competición de la T_4 que se añade a una solución de TBG totalmente saturada de T_4 radiactiva, con esta T_4 radiactiva, que se ve desplazada siguiendo la ley de acción de masas. Posteriormente con una resina intercambiadora de iones se consigue la captación de la T_4 separada y se mide su actividad. Se comparan los valores obtenidos con una curva patrón. Los valores normales son de 5 a 13.7 microgr./100 ml. Considerándose la hiperfunción por encima de los 13.7.

- Métodos radioinmunológicos: actualmente es el test standard en el diagnóstico del hipertiroidismo, poseyendo gran sensibilidad y especificidad.

Su determinación no presenta problemas, debiendo eliminar previamente la acción de la proteína transportadora que competiría con el anticuerpo en la unión del antígeno (T_4) a dosificar.

Al interpretar los resultados debemos tener en cuenta que se determina tiroxina total (unida a proteína transportadora), y que los cambios en la concentración de TBG provocarán valores de T_4 que no se hallan en relación con la cantidad de hormona libre o activa. Las cifras consideradas normales varían mucho de un laboratorio a otro, siendo en el nuestro de 45 a 129 ng/ml.

Evidentemente ambos métodos no se alteran por yodo ni por otros medicamentos, pero pueden influirse por situaciones que afecten a las proteínas transportadoras (hipoproteinemias, disproteinemias, embarazo, estrógenos, etc.).

Causas de elevación de las concentraciones séricas de tiroxina:

- Tirotoxicosis

- Elevaciones de la proteína transportadora de T_4

- * Elevaciones de la concentración de TBG

- Heredadas

- Estrógenos: embarazo, neonatos, tumores

- Enfermedad hepática

- Fármacos: estrógenos, heroína, metadona, clofibrato, fluoruracilo

- * Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar

- * Elevaciones en la unión a transtireotina

- Heredadas

- Paraneoplásicas

- * Inmunoglobulinas anti- T_4

- Disminución de la degradación de T_4

- * Enfermedades no tiroideas

- Enfermedades psiquiátricas

- Hiperemesis gravídica

- * Fármacos

- Propanolol

- Amiodarona

Agentes de contraste yodados

- *Miscelanea: Terapia con L-tiroxina, resistencia a las hormonas tiroideas.*

Así pues la hipertiroxinemia no es patognomónica de tirotoxicosis; el diagnóstico diferencial la mayoría de las ocasiones es obvio basándonos en las manifestaciones clínicas.

2.2.2. TRIYODOTIRONINA SERICA TOTAL:

La T_3 posee una actividad biológica cuatro veces superior a la T_4 , aunque su concentración sanguínea es mucho más baja que la de la tiroxina (70 veces menor) actualmente parece que su papel es más importante que el de ella. Hay indicios para pensar que a nivel periférico la T_4 debe convertirse previamente en T_3 , por lo menos parcialmente, para actuar sobre los receptores celulares (69).

Todo esto nos demuestra la importancia de su determinación, que ha sido posible gracias a la técnica de radioinmunoensayo, ya que anteriormente no había sido posible establecer una técnica de mecanismo competitivo como la que había para la tiroxina. La interferencia de unión a la TBG por parte de la T_3 es prácticamente despreciable, por su menor afinidad a ella y por su concentración plasmática mucho menor.

El RIA ha sido posible gracias a la posibilidad de acoplar T_3 a distintas sustancias (sobre todo albúminas) con el fin de aumentar el poder inmunológico del complejo, lo que permitió obtener anticuerpos específicos a la T_3 .

Al igual que en la T_4 , es preciso eliminar la acción interferente de la TBG y asegurarse de la especificidad del anticuerpo utilizado. La reacción cruzada del anticuerpo con la T_3 y la T_4 , debido a su semejanza estructural, es posible, no debiendo superar con los métodos actuales el 1%.

Nuestro laboratorio da como valores normales los establecidos entre 0.50 y 2.10 ng/ml.

Tanto la T_4 como la T_3 se hallan elevadas en el 90% de los hipertiroidismos, pero en algunos casos hay elevaciones significativas de T_3 sólomente, con concentraciones plasmáticas normales de T_4 (T_3 toxicosis; aproximadamente el 2% de los pacientes con tirotoxicosis en USA) (Ladenson, 1991) (148). La elevación de la T_3 se debe al incremento en su producción por parte del tiroides o a una conversión extratiroidea acelerada de T_4 en T_3 . Esta elevación de la T_3 se considera muchas veces un índice de exploración más selectivo que la T_4 . De todas maneras, la conversión periférica de T_4 en T_3 , disminuye con la edad, por lo que pacientes de edad avanzada y tirotoxicosis pueden presentar niveles elevados de la T_4 y normales de T_3 .

La determinación de T_3 inversa o reverse (rT_3), no tiene gran interés en el diagnóstico de la enfermedad de Graves-Basedow.

Cuando existen alteraciones en la concentración de TBG se alterarán los valores de T_3 y T_4 , por lo que para corregir esta alteración podremos o bien determinar la concentración de TBG por RIA o análisis de saturación, o bien

por estimar su concentración de manera indirecta al valorar la capacidad del suero para ligar T_3 utilizando el test de Hamolsky.

CUADRO VI

RELACION ENTRE LAS CONCENTRACIONES SERICAS TOTALES DE T₃ Y T₄ EN VARIAS ALTERACIONES

Concentración T ₃ sérica	Concentración T ₄ sérica		
	<u>Baja</u>	<u>Normal</u>	<u>Elevada</u>
Elevada	Déficit de yodo	Tirotóxicos. T ₃	Hipertiroidis.
	Tto con T ₃	AutoAc T ₃	Exceso ingestión de T ₄
	Antitiroideos		Resist. hormonas tiroid.
			Exceso TBG
Normal			Tto con T ₄
	Deficiencia de yodo		Hipertiroxine-mia eutiroides
	Tratamiento con T ₃		Hipertiroidis. con enf. no tiroidea
	Hipotiroidismo		AutoAc T ₄
Baja		Enf. no tiroidea aguda y crónica	Hipertiroidis. con enf. severa no tiroidea
	Hipotiroidismo severo		
	Deficit TBG	Fármacos	
	Fármacos	Vida fetal	
	Enf. crítica no tiroidea	Desnutrición	

2.2.3. TIROXINA LIBRE:

Sólo el 0.05% de la tiroxina se encuentra en forma libre en el plasma, pero es esta fracción la que entra en la célula y por tanto la que mejor se relaciona con el estado clínico del paciente, además de ser la responsable del control del mecanismo de feed-back hipotálamo-hipófiso-tiroideo.

Por tanto el mejor método para el diagnóstico de la función tiroidea es la determinación directa de esta fracción libre. Actualmente se utilizan varios tipos diferentes de métodos como veremos a continuación, entre ellos el RIA. Nosotros disponemos de esta técnica en nuestro laboratorio, oscilando los valores considerados como normales entre 0.78 y 1.98 ng/ml.

Debido a que no todos los laboratorios tienen montada la técnica de determinación directa, lo más usual hace unos años, siendo utilizado todavía, era utilizar el denominado índice de tiroxina libre (FT₄I), que mide indirectamente la concentración de proteínas fijadoras de T₄ mediante la determinación de la captación de T₃ radiactivo en condiciones de equilibrio por una esponja de resina inespecífica de capacidad prácticamente ilimitada, que compite con las proteínas más específicas del suero del paciente (esto es el llamado índice TBC que se basa en el test de Hamolsky). Al FT₄I también se le denomina índice de Howorth. (T₃RU = captación de T₃ por resina).

$$FT_4I = \frac{T_4 \text{ total}}{TBG} = T_4 \text{ total} \times T_3RU = T_4 \text{ total} \times \frac{T_3RU_{\text{paciente}}}{T_3RU_{\text{promedio}}}$$

Sus valores normales se encuentran entre 4 y 15.7 .

Sería más propio hablar de T_4 ajustada que de FT_4I , ya que no se mide realmente la T_4 libre, sino que se efectúa una corrección de acuerdo con la cantidad de proteínas fijadoras. No sería muy preciso si la TBG está alterada (muy elevada o muy baja). Sin embargo este índice se correlaciona en la mayoría de las ocasiones con el estado tiroideo del enfermo, de un modo mucho más exacto que la T_4 no corregida.

Actualmente podemos distinguir entre métodos que miden la concentración hormonal en una fracción de suero, aislada por un procedimiento como la diálisis o la ultrafiltración (métodos directos) y los métodos indirectos que usan la distribución de una hormona marcada entre las fases de unión y desunión para calcular una fracción libre, que se usa para calcular la concentración libre desde los valores hormonales totales. (Ekins, 1990) (78).

La estimación de los niveles sérico de T_4 libre resuelve la mayoría de los problemas asociados a elevaciones séricas de la proteína de transporte de la T_4 . La diálisis de equilibrio parece el método más exacto para la determinación de la T_4 libre, pero el índice de tiroxina libre y el radioinmunoensayo son más simples, más rápidos y más económicos.

CUADRO VII⁵

METODOS DE VALORACION DE LA T₄ LIBRE EN SUERO

Método	Cuantificación
Diálisis	
* Indirecta	Distribución de ¹²⁵ I-T ₄
* Simétrica	Tasa de tránsito de ¹²⁵ I-T ₄
* Directa	Radioinmunoensayo de T ₄
Ultrafiltración	
* Indirecta	Distribución de ¹²⁵ I-T ₄
* Directa	Radioinmunoensayo de T ₄
Gel de filtración/absorción	Distribución de ¹²⁵ I-T ₄
Inmunoensayo de hormona libre	
* Captación por Ac en fase sólida	Unión de ¹²⁵ I-T ₄ a Ac de fase sólida
* Análogo de desunión	Unión del análogo de ¹²⁵ I-T ₄ a Ac de fase sólida

⁵ Modificado de Ekins R. *Measurement of free hormones in blood.* Endocr Rev 1990;11:5

2.2.4. TSH SERICA:

Existe una relación inversa entre la concentración de hormonas tiroideas y la TSH, por la inhibición de aquellas sobre esta (el feed-back negativo está en relación con los niveles circulantes de T_4 libre y T_3 libre). Es decir siempre que exista un exceso de hormonas tiroideas se inhibirá fisiológicamente la secreción de TSH, por lo que la medición de las concentraciones séricas de TSH es un medio muy preciso en el diagnóstico de las tirotoxicosis.

La determinación de TSH por RIA, descrita por Utiger (274), podría tener valor diagnóstico en la tirotoxicosis, pero los valores de TSH en esta enfermedad se encuentran por debajo de la sensibilidad de esta técnica (0.5 a 1 mU/L), es decir que pueden ser indetectables (10% sujetos normales), lo que hace que no se pueda utilizar en los hipertiroidismo como diagnóstico.

Pero desde hace poco tiempo se ha generalizado el uso de la técnica de inmunoradiometría y otros ensayos que usan dos anticuerpos, un anticuerpo monoclonal a la subunidad β y otro anticuerpo a la subunidad α , que resultan mucho más específicos y sensibles que los anteriores ensayos (Nicoloff, 1990) (187). Estas técnicas ultrasensibles permiten medir concentraciones séricas de TSH inferiores a 0.1 mU/L, lo que permite utilizarlas en el diagnóstico de los hipertiroidismos. Así pues disponemos ya de medios lo suficientemente sensibles como para separar los valores séricos de la TSH en los pacientes hipertiroides de aquellos con supresión incompleta de TSH característicos de los hipertiroidismos subclínicos o de otras enfermedades de causa no tiroidea.

Algunos autores (Caldwell, 1985) (42) han propuesto la utilización del ensayo ultrasensible de TSH como único test de la función tiroidea, pero esto no es aceptable, sin embargo sí es apropiado como test inicial, sirviendo exclusivamente como único test en los casos en que el resultado es normal y el paciente no presenta manifestaciones clínicas de enfermedad tiroidea.

Las determinaciones ultrasensibles han dejado obsoleto al test de estimulación con TRH, excepto en el caso de pacientes graves hospitalizados con enfermedad no tiroidea y con niveles muy bajos de TSH.

Los hallazgos de valores muy elevados de TSH nos descartan, con seguridad, la existencia de un hipertiroidismo, excepto en los casos excepcionales de tumores secretores de TSH o en los aislados casos de resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas.

Así pues cuando hay sospecha clínica de tirotoxicosis la determinación de TSH ultrasensible se utiliza como test inicial, siendo completada con los niveles de T_4 libre.

Sus resultados pueden darse en ng/ml. o microU/ml., siendo la correlación aproximada $1 \text{ ng} = 5.9 \text{ microU}$. Los valores normales en nuestro laboratorio son de 0.1 a 4.5 microU/ml.

2.2.5. TIROGLOBULINA (Tg):

La valoración de la Tg se puede hacer mediante técnicas de RIA con

doble anticuerpo, mediante ensayos inmunoradiométricos y con inmunoensayos enzimáticos. En la enfermedad de Graves-Basedow presenta niveles invariablemente elevados de Tg, siendo normales en los Graves eutiroideos. Los TSAb estimulan la producción de Tg al igual que la de T_3 y la de T_4 .

La tiroglobulina se encuentra normalmente en el plasma en concentraciones muy bajas. Su determinación puede servir como ayuda en el diagnóstico diferencial de los hipertiroidismos, ya que la tiroglobulina plasmática procede exclusivamente del tejido tiroideo endógeno, así a la hora de averiguar si una tirotoxicosis es facticia su valoración nos dará valores muy bajos cuando el sujeto está tomando hormona tiroidea exógena (107).

Algunos autores (Uller y Van Herle) proponen que los niveles de Tg pueden ser usados para predecir los resultados de la terapia antitiroidea en el Graves, ya que esta no altera la síntesis de Tg. Se basan en que al disminuir los niveles de TSAb durante el tratamiento antitiroideo también disminuye la síntesis de Tg y su secreción y por tanto desciende sus niveles séricos; mientras que los pacientes con producción mantenida de TSAb continúan con niveles altos de Tg. De esta forma la tasa de remisión es alta en pacientes con niveles séricos relativamente bajos de Tg al final de un periodo largo de terapia antitiroidea. Por el contrario en los pacientes en que recidiva el hipertiroidismo después de supender el tratamiento los niveles de Tg cambian poco durante la terapia. Los tratamientos del Graves-Basedow tanto quirúrgicos como con radioyodo se acompañan de disminución de los niveles de Tg.

Sus determinaciones se consideran normales entre 0 y 60 ng/ml.

2.2.6. ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS:

Los anticuerpos que habitualmente se determinan son los antitiroglobulina y antimicrosomales, se utilizan técnicas de hemaglutinación, RIA y ELISA. También se han encontrado otros autoanticuerpos en las enfermedades tiroideas autoinmunes como son: antirreceptor de la TSH (TSA_b), anti-T₄ y anti-T₃, anti-TSH, etc.

Los antimicrosomales son más específicos como indicadores de autoinmunidad contra el tejido tiroideo. En la enfermedad de Graves-Basedow se encuentran títulos elevados de anticuerpos antitiroglobulina en más del 50% de los casos y para algunos autores en más del 95% en los antimicrosomales.

También pueden hallarse elevados en el Hashimoto, hipotiroidismo idiopático, o incluso en sujetos sin alteraciones tiroideas aparentes.

2.2.7. INMUNOGLOBULINAS ESTIMULADORAS DEL TIROIDES (TSI):

Ya hemos hablado y descrito extensamente, en el capítulo correspondiente a etiopatogenia, los diferentes tipos de estas inmunoglobulinas, así como sus técnicas de estudio y valoración.

En la actualidad se va generalizando cada vez más su determinación. Esta es de gran ayuda diagnóstica en la enfermedad de Graves-Basedow, aunque su presencia no se correlacione necesariamente con la presencia de

hipertiroidismo. También se puede utilizar como marcador de la curación del paciente, habiéndose intentado relacionar la desaparición con la existencia de remisión clínica, aunque no ha sido posible hallar una relación satisfactoria que nos permita utilizarlo como señal de curación.

3. PRUEBAS DE REGULACION

Estas pruebas nos informan de la integridad de los mecanismos que regulan el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Lógicamente en el hipertiroidismo, la integridad de este sistema desaparece y en ello basamos este tipo de pruebas.

3.1. PRUEBA DE FRENACION CON T₄ (TEST DE WERNER):

La administración exógena de dosis fisiológicas de hormonas tiroideas produce, en condiciones normales, una inhibición de la secreción de TSH y esto producirá consecuentemente un descenso de la síntesis y secreción de las mismas, así como una disminución en las captaciones de radioyodo.

Cuando existe un hipertiroidismo, el exceso endógeno de hormonas tiroideas no inhibe la función tiroidea (se inhibe la TSH, pero ésta es incapaz de inhibir la producción hormonal). Por tanto este test se basa en la demostración de este hecho.

Está indicado cuando se obtienen valores elevados de captación, existiendo duda diagnóstica, por poderse deber estos a un bocio por deficiencia

de yodo o cuando se sospecha una función autónoma del tiroides con una clínica poco definida de hiperfunción.

Consiste, la técnica habitual, en la determinación de las captaciones tiroideas de radioyodo en condiciones basales y administrar posteriormente 100 microgr. de T_3 , ó 0.3 ng de T_4 diariamente durante una semana, efectuando al final, tras nueva administración de dosis trazadora, una nueva captación que se compara con la basal. La respuesta normal es un descenso de la captación en un 50%.

Se necesita aproximadamente una semana para que la captación de radioyodo se reduzca debido al ritmo lento de disminución de la actividad de la bomba tiroidea de yoduro. Y aunque la secreción tiroidea se suprime mucho antes, han de pasar unas dos semanas para que se pueda evidenciar, debido a la vida media prolongada de las hormonas tiroideas circulantes.

La ingesta de yodo elevada y la administración de contrastes yodados pueden dificultar o invalidar los resultados.

Una variante de este test consiste en medir la concentración plasmática de tiroxina, antes y después de administrar T_3 durante dos semanas, descendiendo en eutiroideos por lo menos en un 50% su nivel inicial.

En presencia de un hipertiroidismo la captación no se modifica, se mantiene elevada, pero disminuye más del 20% en la hipercaptación por

carencia de yodo, bociógenos y algunos casos de dishormonogénesis. En caso de que la supresión sea normal nos descarta el diagnóstico de hipertiroidismo, pero una falta de supresión no prueba la presencia de este. Algunos autores lo han intentado utilizar como un test de remisión en el curso del tratamiento del Graves-Basedow.

Aparte de todo esto, tiene claros inconvenientes, como son, que en el Basedow en remisión pueda persistir la ausencia de supresión durante años; que no se pueda utilizar si coexiste con cardiopatía, ya que si además de no suprimir la T_3 endógena, la administramos de forma exógena, podemos agravar la sintomatología y por supuesto presenta las limitaciones inherentes a las determinaciones de las captaciones de radioyodo.

Actualmente este test ha perdido utilidad, pues al disponer de las determinaciones directas de T_3 y T_4 , no se justifica la administración de las dosis elevadas de T_3 necesarias para hacerlo de forma correcta, ya que pueden provocarse reacciones indeseables.

3.2.PRUEBA DE ESTIMULACION CON TRH:

Debido a que en el hipertiroidismo está inhibida la secreción de TSH y cuando la determinación de esta era poco sensible, de tal forma que un valor indetectable de ella no nos permitía asegurar que su secreción estaba inhibida, necesitábamos de este tipo de pruebas para confirmar el diagnóstico. La prueba de estimulación con TRH vino entonces a sustituir a la de frenación con T_3 o test de Werner, habiendo quedado ambas actualmente obsoletas.

La prueba consiste en determinar la concentración plasmática de TSH, antes y después de administrar TRH. La dosis requerida no se ha estandarizado, variando según los autores entre 300 y 600 microgr., administrándola por vía intravenosa. No suele haber reacciones adversas exceptuando sofocación, náuseas, flushing facial, sabor peculiar, discomfort o necesidad imperiosa de micción que desaparecen rápidamente.

Posteriormente cada 20-30 minutos se extrae sangre durante hora y media. El resultado depende de la reserva hipofisaria, y en condiciones normales la respuesta alcanza un máximo entre los 20 y 40 minutos, después de administrar la TRH, subiendo la TSH en dos o tres veces los valores basales, sobrepasando por lo general las 15 microU/ml.

En hipertiroidismo, debido a la supresión de la TSH por la elevación de las hormonas tiroideas circulantes, la respuesta hipofisaria a la TRH está anulada, lo que confirma el diagnóstico en oligosintomáticos. En cambio la respuesta es normal en sujetos sin clínica, pero con cifras bajas de TSH basal, lo que descarta la patología tiroidea. Por supuesto una respuesta normal o exagerada nos descarta el hipertiroidismo.

El desarrollo de los ensayos de TSH ultrasensibles han disminuido las indicaciones para realizar un test de estimulación con TRH, quedando en la actualidad exclusivamente para diagnosticar casos de hipertiroidismo debidos a resistencia a las hormonas tiroideas o inducidos por TSH, que cursan con niveles séricos de TSH normales o elevados. Cuando la causa son tumores

hipofisarios secretores de TSH hay poca o ninguna respuesta al test de TRH. Por el contrario cuando no hay tumor o hay resistencia periférica a las hormonas tiroideas, la respuesta es buena a la TRH.

4. ESTUDIOS MORFOLOGICOS TIROIDEOS

4.1. RADIOLOGIA:

Se utiliza la radiología del cuello y tórax, tanto en proyección anterior como lateral, para comprobar la existencia de bocios intratorácicos o retroesternales. Generalmente se visualiza como una masa homogénea que ocupa la parte superior del mediastino anterior. Se pueden apreciar igualmente calcificaciones y desplazamientos de tráquea.

4.2. TECNICAS UTILIZANDO YODO RADIOACTIVO IN VIVO:

Debemos tener presente que todas las técnicas en las que se requiere la utilización de material isotópico radiactivo "in vivo", implican la exposición del sujeto a una radiación, que dependerá del isótopo empleado, de la dosis usada y de la repetición con que se efectúe.

Hay que recordar que la absorción de un microCi de ^{131}I por el tiroides equivale a 1 Rad. sobre él, con lo que al practicar una gammagrafía tiroidea en la que se administran unos 75 microCi, implicará una dosis entre 40 y 150 Rads. sobre el tiroides y 0.22 Rads. como dosis corporal. Siendo dosis de 200 Rads. en los niños, capaces de aumentar la incidencia de neoplasias tiroideas.

4.2.1.CAPTACION TIROIDEA:

Es un buen método para determinar la actividad tiroidea, proporcionando una medida indirecta de la función secretora glandular del tiroides.

Se administran entre 6 y 10 microCi (según la sensibilidad de los receptores) de yoduro sódico radiactivo ($^{131}\text{I Na}$) por vía oral, determinándose con un contador de centelleo de radiaciones gamma la intensidad de la irradiación sobre la región tiroidea a varios intervalos de tiempo después de la administración, por lo general 2, 6, 24 y 48 horas. La actividad tiroidea se compara con la de un standard (de la misma dosis) y se establece un porcentaje de captación.

El ^{131}I es el más usado, con un período de semidesintegración de 8.04 días y con emisión beta-gamma mixta, siendo el 80% de su radiación de 0.36 Mev. También se utiliza el ^{132}I y ^{123}I .

La curva de captación en condiciones normales alcanza su máximo a las 24 horas con valores entre el 20% y 50%, decreciendo luego lentamente.

Antes de la prueba el sujeto debe permanecer en ayunas 6 horas (para facilitar la absorción), no debe haber tomado medicación (debe conocerse la ingerida en los últimos meses) y se debe descartar patología renal. Esto se debe a que para el correcto estudio de esta prueba el "pool" de yoduros debe ser normal, ya que el yodo estable se mezcla con el radiactivo y compite con él, de esta manera cualquier compuesto yodado ingerido lo aumenta y puede llegar

a inhibirse la captación del radioyodo (59).

Las alteraciones del pool de yodo extratiroideo se pueden resolver calculando la captación absoluta en 1 hora, a partir del aclaramiento de yodo por el tiroides y de la concentración de yoduros en plasma. También puede influir la administración de hormonas tiroideas, TSH, fármacos antitiroideos, PAS, isoniacida, fenilbutazona, bromuros, coles, nabos, grelos, etc.

En el hipertiroidismo la curva de captación es muy elevada, pudiendo llegar las captaciones máximas al 80%, siendo ya a las 2 horas de 25-35%, y a las 24 horas se ha normalizado. Es decir, se produce un recambio, o "turn over", de yodo intratiroideo muy acelerado.

También se puede utilizar el tecnecio (^{99m}Tc) para estudiar la captación tiroidea, en forma de pertecnetato (Tc O_4), siendo captado selectivamente por el tiroides (parecido al yoduro) pero sin organificarlo (no se oxida). Debido a esto se utiliza para gammagrafías y captaciones que deben ser precoces, ya que deben realizarse ambas al mismo tiempo (a los 30 minutos), pues es este tiempo cuando su captación es máxima.

Su ventaja es que disminuye la irradiación del sujeto, pero a los 30 minutos hay todavía gran radiación en los tejidos periféricos (vasos, glándulas salivares) lo que dificulta el estudio.

La captación normal es entre 1.5 y 4%. En hipertiroidismo es superior a

6%.

Históricamente la captación tiroidea ha sido muy empleada, siendo básica en todos los protocolos de exploración del tiroides hasta hace algunos años. Pero en la actualidad y gracias a las técnicas isotópicas de dosificación hormonal, su utilidad ha disminuido, aunque continúa siendo útil en algunos aspectos, como por ejemplo para diferenciar entre una tirotoxicosis debida a una tiroiditis silente y la secundaria a una hipersecreción endógena o como prueba previa para el cálculo de la dosis de yodo radiactivo a aplicar en el tratamiento de la tirotoxicosis.

4.2.2. GAMMAGRAFIA TIROIDEA:

Es una representación gráfica de la radiactividad del tiroides, al administrar un compuesto radiactivo que es captado por el mismo. Es un complemento habitual de los estudios funcionales, siendo tremendamente útil para determinar forma, situación y tamaño de la glándula, situaciones ectópica, anomalías y lesiones intraparenquimatosas.

Como trazadores se emplean habitualmente el ^{131}I y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, a dosis de 30 a 100 microCi para el primero y de 1 a 3 mCi para el segundo. Practicándose el estudio a las 24 horas si se ha utilizado yodo y a los 30 minutos si ha sido tecnecio.

El tecnecio permite la obtención de imágenes de gran calidad, es muy

cómodo y la radiación recibida por el tiroides es 100 veces inferior que con yodo, por lo que es el más recomendado actualmente.

Se debe tener en cuenta que el tecnecio no se organifica y así nódulos por tiroiditis o carcinomas que alteran esta organificación aparecerán como calientes al utilizar tecnecio y como fríos si se usa yodo.

Para realizar la gammagrafía se utiliza una gammacámara o un gammagrafo lineal, obteniéndose con la primera mejores imágenes de los tiroides con baja captación.

Por tanto la gammagrafía nos proporciona una información morfológica pero no funcional de la glándula, con lo que no podremos diagnosticar un hipertiroidismo, pero sí nos es útil en cuanto al diagnóstico etiológico, para diferenciar si el hipertiroidismo se debe a un Graves-Basedow, a un adenoma tóxico o a un Plummer.

En la enfermedad de Graves-Basedow obtendremos una imagen con aumento global del tamaño de la glándula, de forma armónica y presentando una distribución uniforme del trazador en su interior. Debemos tener en cuenta que, como ya hemos comentado en capítulos precedentes, nos puede dar una imagen de nódulos fríos sobre un fondo hiperfuncional en el caso en que un Graves-Basedow asiente sobre un bocio previamente multinodular.

4.3.TECNICAS NO ISOTOPICAS DE IMAGEN:

4.3.1.ECOGRAFIA:

En el Graves-Basedow la ecografía nos da una imagen de la glándula de tamaño normal o aumentado. En los tiroides grandes la ecogenicidad no es homogénea y es de intensidad baja. Cuando la glándula es de tamaño normal la textura ecográfica es uniforme. Los estudios utilizando equipos con Doppler color demuestran gran intensidad en la vascularización.

4.3.2.TC Y RMN:

Se han descrito los resultados de ambas técnicas en los pacientes con la enfermedad que nos ocupa, pero ninguna de las dos nos aporta nada nuevo en el diagnóstico.

CONCLUSION:

Hasta hace algunos años el diagnóstico de Graves debía iniciarse mediante estudio tanto de T_4 como de T_3 , pues aunque en el 90% de los casos estén elevadas ambas, hay un 5% de elevaciones de T_3 con niveles de tiroxina normales (tirototoxicosis T_3) que se piensa puedan deberse o a una mala iodación de la tiroglobulina, lo que llevaría a una secreción preferencial de T_3 , o a una conversión extratiroidea exaltada de T_4 en T_3 .

Las pruebas de supresión con T_3 o de estimulación con TRH se reservaban para los casos confusos. Los casos de hipertiroidismo confirmado pero sin oftalmopatía se estudiaban mediante prueba de captación de

radioyodo, para diferenciarlo de una tiroiditis en su fase inicial.

En la actualidad la mayoría de los autores limitan las pruebas necesarias en el diagnóstico del Graves-Basedow unos a la determinación de T_4 total y libre y TSH ultrasensible y otros al índice de T_4 libre y la TSH de alta sensibilidad. A pesar de todas estas pruebas hay veces que no se logra establecer el diagnóstico de hipertiroidismo de una forma clara y definitiva.

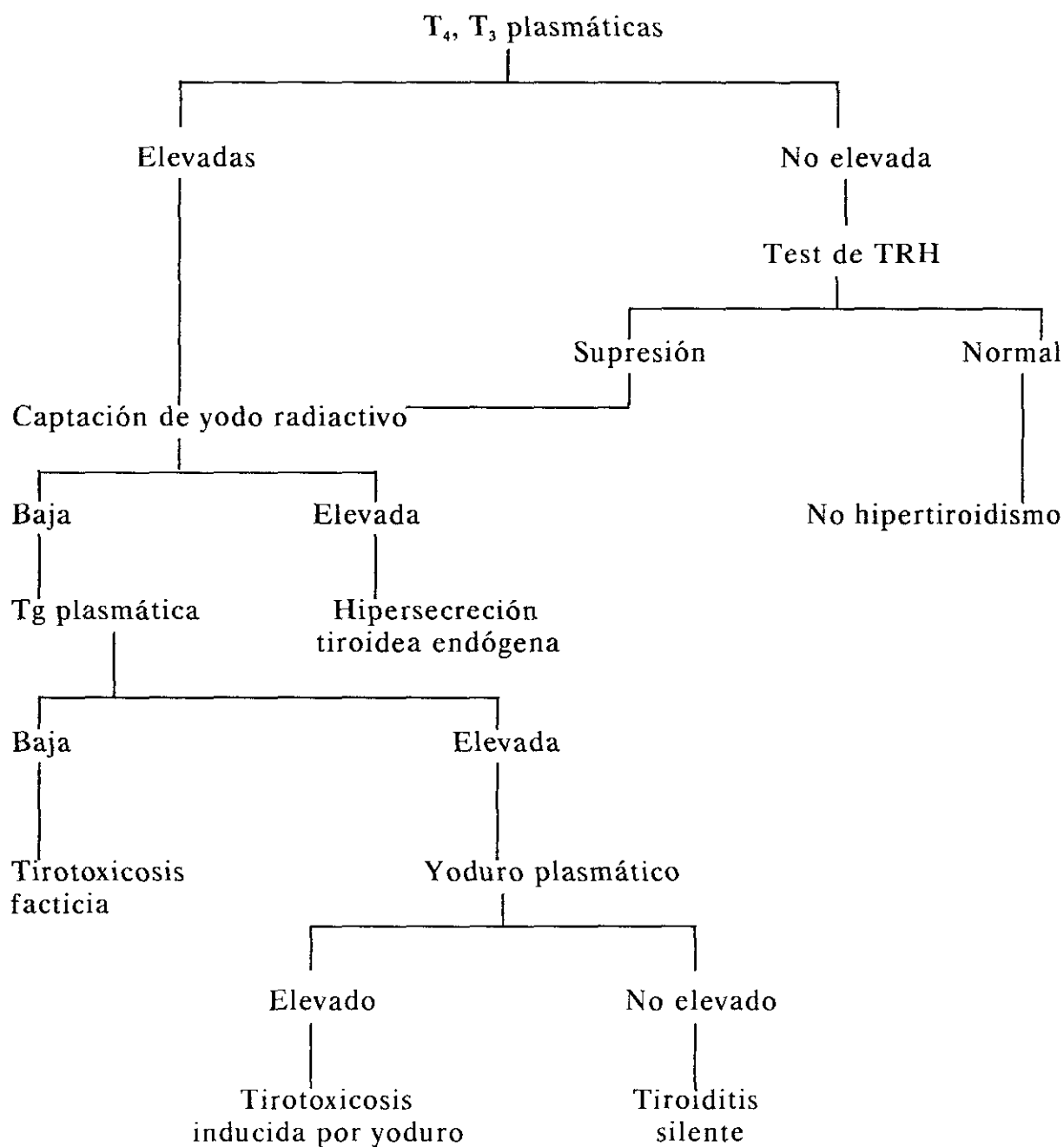
Las pruebas diagnósticas consideradas como de mayor valor, por Stein en 1983 (107) en el diagnóstico del hipertiroidismo eran: T_4 plasmática total, T_3 plasmática total, T_4 plasmática libre, estimulación con TRH, supresión con T_3 y aunque de menos valor la captación de yodo radiactivo por el tiroides. En cambio P.W. Ladenson en 1991 las reduce sólo a las mencionadas más arriba (148).

Creemos que la elección entre unas u otras pruebas dependerá fundamentalmente de las posibilidades que nos ofrezca el laboratorio que vaya a hacer las determinaciones, si disponemos o no de la TSH ultrasensible, del método que utilicen en la determinación de la T_4 libre, etc.

Así pues mostraremos las estrategias diagnósticas propuestas en ambos casos, bien decidamos utilizar inicialmente las determinaciones de T_3 y T_4 , bien pidamos la TSH o el índice de T_4 libre.

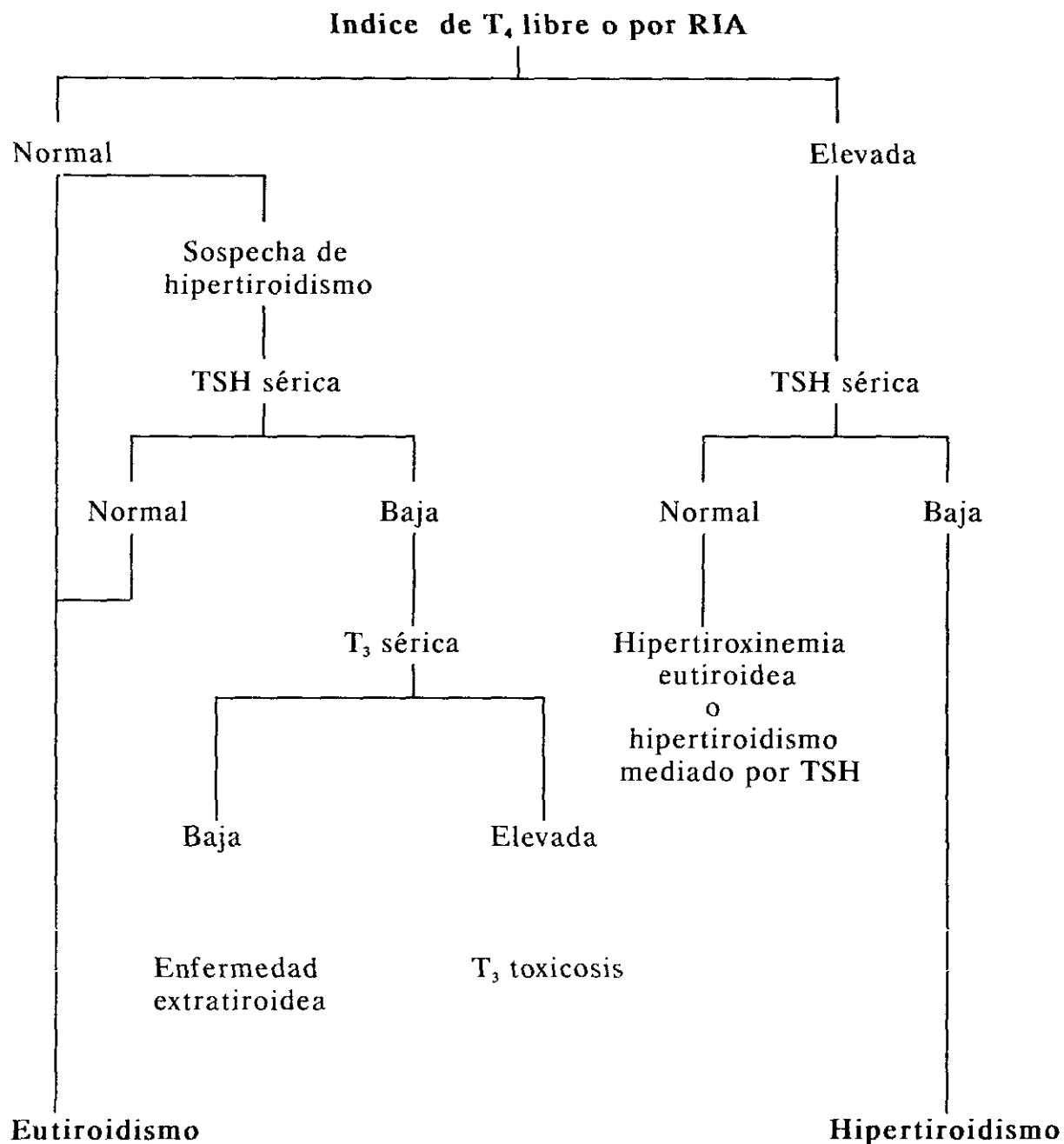
CUADRO VIII⁶

ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS EN EL HIPERTIROIDISMO



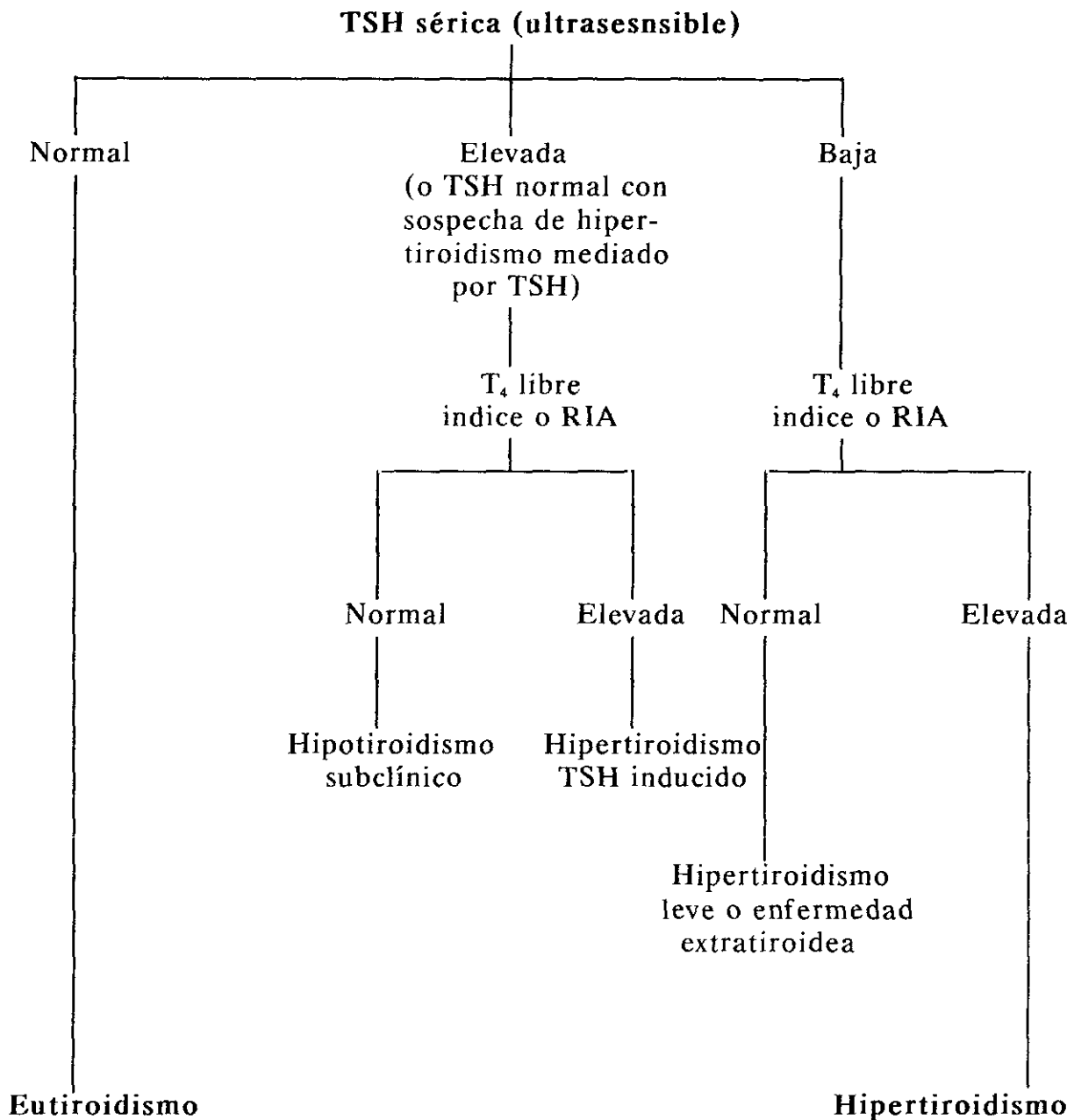
⁶ Tomado de: STEIN JAY, H. Medicina Interna. Vol. II. Edit. Salvat. Barcelona, 1983.

CUADRO IX⁷



⁷ Tomado de: LADENSON, P.W. *Diagnosis of Thyrotoxicosis*. En Werner and Ingbar's *The Thyroid*. 6^a ed. Philadelphia, 1991. p 884.

CUADRO X⁸



⁸ Tomado de LADENSON, P.W. *Diagnosis of Thyrotoxicosis*. En Werner and Ingbar's *The Thyroid*. 6^a ed. Philadelphia, 1991. p 884.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el capítulo anterior hemos visto algunos de los posibles diagnósticos diferenciales y las pruebas de laboratorio que se deben utilizar en su clarificación. A continuación vamos a ver algunas de las entidades con las que con mayor frecuencia se puede tener que hacer el diagnóstico diferencial en la enfermedad de Graves-Basedow:

1. Otros cuadros de hiperfunción tiroidea.

Por lo general este diagnóstico diferencial no suele presentar muchas dificultades. Así los casos de enfermedad de Plummer (bocio tóxico multinodular) y los de nódulo tóxico o autónomo, son fácilmente diferenciables ya no sólo por la palpación y la falta de oftalmopatía, sino sobre todo por la gammagrafía, ya que en estas dos entidades los nódulos serán hipercaptadores (calientes) siendo el resto del parénquima inactivo (frío) (aunque este se pueda calentar con la administración de TSH).

2. Bocios simples hipercaptadores.

Se diferencian fundamentalmente por la clínica, ya que la falta de síndrome hipertiroideo y de manifestaciones oculares son evidentes. Pudiéndose completar con las determinaciones hormonales que definirán el diagnóstico.

3. Tirototoxicosis facticia.

Este tipo de hipertiroidismo, ocasionado por la ingesta de hormona tiroidea, se diferencia tanto por la ausencia de hiperplasia de la glándula como

por los antecedentes de la toma de la medicación. En caso de duda la captación de radioyodo nos dará baja, mientras que en el Graves-Basedow estará elevada.

Sí nos puede plantear dudas esta entidad con una tiroiditis subaguda (aquí encontraremos bocio y signos inflamatorios) pero la determinación de tiroglobulina plasmática (Tg) nos soluciona el problema, encontrándose disminuida en la facticia (161) y elevada en la tiroiditis (ver cuadro VIII).

4. Tiroiditis.

Las tiroiditis agudas, aunque en su fase inicial pueden presentar cuadros hiperfuncionales, clínicamente son sin lugar a dudas diferentes (inflamación, dolor, etc.), siendo además las captaciones de radioyodo bajas.

En el Hashimoto, determinados casos, las diferencias no son ni mucho menos tan claras como en los procesos anteriores, de hecho los conceptos sobre las relaciones y causas de ambas enfermedades están cambiando en la actualidad, sobre todo a la luz de los conocimientos cada vez más profundos sobre la etiología autoinmune de ambos procesos (240). Así nos encontramos por ejemplo la denominada Hashitoxicosis, que es en realidad un cuadro que comparte características de ambas y en donde la diferenciación entre ellas se hace imposible.

A pesar de las diferencias de las que ya hemos hablado tanto de clínica, analítica, velocidad de sedimentación, gammaglobulinas, anticuerpos, etc., lo único definitivo, y no siempre, es el estudio histopatológico de las piezas,

dándonos en ocasiones grandes sorpresas.

5. Distonías neurovegetativas.

De todos los procesos extratiroideos, es sin duda la distonía neurovegetativa (síndrome psico-neurovegetativo de Thiele), el más parecido a un hipertiroidismo, pues cursa con ansiedad, nerviosismo, tremor, diarrea, astenia, palpitaciones, adelgazamiento, mirada brillante y un metabolismo basal falsamente elevado.

La diferenciación clínica cuando este cuadro recae en un sujeto con bocio simple, cosa no demasiado infrecuente, puede presentar gran dificultad. Algunos datos diferenciales podrían ser que en la distonía suele faltar la hiperfagía, las manos son frías y húmedas y mientras que el sujeto con hipertiroidismo tiende a ocultar su estado simpaticotónico el distónico lo muestra sin reserva. Por supuesto el estudio funcional tiroideo es definitivo.

6. Feocromocitoma.

En este tipo de tumor se produce una hipersecreción de catecolaminas que llevan a un estado hipermetabólico, presentando el paciente ansiedad, intolerancia al calor, nerviosismo, sudoración, palpitaciones y adelgazamiento, cosa que puede hacer pensar en un hipertiroidismo. El diagnóstico diferencial lo podemos hacer aparte de por el hecho de una hipertensión arterial paroxística o persistente, determinando las catecolaminas y el ácido vanil mandélico.

7. Otros procesos.

Bronconeumopatías crónicas, cardiopatías, tuberculosis pulmonar, neoplasias digestivas, colitis ulcerosa, miopatías, etc.

8. Diagnóstico diferencial del exoftalmos.

Este diagnóstico diferencial se plantea en los exoftalmos unilaterales o en los bilaterales con normofunción (Graves eutiroides). Debe realizarse descartando causas como pueden ser: tumores de la órbita, miopías, traumatismos, inflamaciones, granulomas o aneurismas retrobulbares, trombosis del seno cavernoso, acromegalia, Cushing, anomalías congénitas (oxicefalia, disostosis craneofacial, gorgolismo), etc.

RESUMEN:

De este modo podemos concluir que en cuanto al diagnóstico diferencial lo más importante en la enfermedad de Graves-Basedow es hacerlo con los otros tipos de tirotoxicosis ya que el tratamiento será diferente en cada uno y dependerá de la causa del exceso hormonal. Si bien en muchos pacientes la historia clínica y la exploración física serán suficientes (típico caso de mujer con tirotoxicosis, bocio difuso y exoftalmos), en otros se requerirán de pruebas de laboratorio y de estudios radioisotópicos in vivo para establecer la causa y la decisión terapéutica adecuada a cada caso.

Las elevaciones relativas de las concentraciones de T_3 y T_4 son el inicio; la producción exagerada de T_3 suele acompañar al Graves y en ocasiones al bocio nodular tóxico (relación T_3/T_4 mayor de 20); la tirotoxicosis con T_4

predominante (relación T_3/T_4 menor de 15) sugiere una tiroiditis (subaguda o silenciosa), una tirotoxicosis inducida por yodo o la ingesta de L-tiroxina exógena. La captación tiroidea de isótopos y la imagen gammagráfica son necesarias en el diagnóstico diferencial en muy pocos casos. Los tipos de hipertiroidismo causados por una hormonogénesis glandular excesiva se acompañan de captaciones elevadas en el tejido funcionante, mientras que las tiroiditis, la producción hormonal extratiroidea y la ingesta excesiva se asocian con captaciones tiroideas bajas.

Las aplicaciones clínicas de los ensayos para anticuerpos contra receptores TSH son limitadas. Se utilizan para diagnosticar la enfermedad de Graves-Basedow en pacientes eutiroideos clínicamente y bioquímicamente pero con oftalmopatía típica y en los raros casos en que el diagnóstico diferencial entre el Graves y el bocio tóxico multinodular es especialmente difícil y terapéuticamente importante.

CUADRO XI⁹

CAPTACION E IMAGEN ISOTOPICA TIROIDEA EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS TIROTOXICOSIS

Causa de tirotoxicosis	Captación tiroidea	Imagen
Enfermedad de Graves	25-95%	Difuso, homogéneo.
Bocio tóxico nodular (uni y multinodular)	20-60%	R e s t r i n g i d o a regiones autónomas
Tiroiditis subaguda	0-2%	No se visualiza
Tiroiditis linfocítica	0-2%	No se visualiza
Tirotoxicosis inducida por yodo	0-50%	Heterogéneo o no se visualiza
Tirotoxicosis facticia y yatrogena	0-1%	No se visualiza
Struma ovarii	0-1%	Visulización ovario
Carcinoma folicular metastático	0	Se ven metástasis
Hipertiroidismo TSH inducido	30-80%	Difuso, homogéneo.

⁹ Ladenson P.W., 1991 (148).

EVOLUCION

La enfermedad de Graves-Basedow muestra por sí una evolución variable, en algunos pacientes la enfermedad sigue un curso sin remisiones, aunque su severidad puede variar con el tiempo; en otros casos se producen ciclos de remisiones y recidivas de duración variable y también hay casos en los que la enfermedad se limita a un único episodio. También podemos encontrar remisiones duraderas en pacientes no tratados o tratados sólomente con propanolol (25%) (49) (165), que no tiene acción antitiroidea ni inmunosupresora. Se sabe que de un 10% a un 15% de los pacientes que remiten harán a largo plazo (15-20 años) un hipotiroidismo espontáneo.

Antiguamente en sujetos en los que no se instauraba ningún tratamiento, morían a causa del hipertiroidismo después de una enfermedad de Graves, según decían por agotamiento del tiroides. Lo más probable es que fuesen Hashimotos en distintos estadios evolutivos.

En la actualidad la evolución depende del tratamiento que instauremos, siendo comentado este punto en el capítulo correspondiente, cuando se hable de los resultados obtenidos por las diferentes terapias.

Sólamente la oftalmopatía evoluciona con independencia del resto de la enfermedad, pudiendo mejorar, empeorar o permanecer indiferente con cualquier evolución del cuadro clínico.

* * *

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow en la actualidad presenta, a pesar de todos los avances realizados, grandes problemas. Ya que todavía nos es imposible realizar un tratamiento etiológico, para así eliminar directamente la causa que origina dicha enfermedad, pues estamos lejos de poder controlar todos los factores etiológicos que intervienen en la misma (defectos genéticos, defectos en la función de los linfocitos T-supresores órgano específicos, anticuerpos estimuladores, anticuerpos antirreceptores, etc.) y habrá que profundizar aún más en el conocimiento de éstos, en las relaciones que se establecen entre ellos y en cómo poder determinar cuales y cómo actúan en cada caso, para poder de esta forma poner tratamientos a cada paciente según los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad en su caso individual. Mientras desconozcamos todos estos interrogantes no podremos disponer de un método terapéutico adecuado que resuelva nuestros problemas actuales.

En la actualidad disponemos de dos vías de actuación a distintos niveles, una consiste en intentar frenar la hiperfunción a que se encuentra sometido el tiroides, para reducir así los niveles periféricos de hormonas, y la otra bloquear la acción que estas hormonas ejercen en los tejidos, intentando paliar de este modo el síndrome hiperfuncional.

La primera vía y la más importante, la podemos llevar a cabo de tres formas diferentes, bien sea utilizando fármacos antitiroideos que impiden la

formación de hormonas tiroideas, o bien destruyendo parte del tiroides para así disminuir su producción, cosa que podemos realizar de dos maneras, con yodo radiactivo o con cirugía.

La segunda vía, que impide la acción periférica de las hormonas tiroideas, la conseguimos con el uso de los betabloqueantes, fundamentalmente propanolol, que suprime la clínica neurovegetativa originada por las aminas simpaticomiméticas.

Por tanto hay una variedad de tratamientos entre los que elegir y aunque todos tienen inconvenientes, en líneas generales se puede decir que el tratamiento es eficaz. Debemos reconocer que no disponemos todavía de un tratamiento ideal para esta enfermedad, puesto que ninguno tiene una base fisiopatológica, si bien se han intentado tratamientos a base de corticoesteroides o antimetabolitos para con ello inhibir los anticuerpos estimulantes del tiroides y atajar la etiología más importante, pero hasta el momento los resultados no han sido todo lo satisfactorios que se esperaban.

La polémica sobre cuál es el mejor tratamiento persiste, las opiniones varían según los continentes, los países y el territorio particular de cada autor dentro de la práctica médica. Esta polémica es la razón de esta tesis. No podemos decir que hay un tratamiento que es el mejor, pues con ello descartaríamos los demás, y la elección depende de múltiples factores. Lo que debemos determinar es el orden de elección de unos y otros y los periodos y factores que decidirán el cambio si uno no ha demostrado su eficacia en el

tiempo previsible.

Haciendo un poco de historia diremos que el primer tratamiento utilizado fue el quirúrgico. Pero presentaba gravísimas complicaciones, siendo la más importante la crisis tireotóxica postoperatoria que con frecuencia llevaba a la muerte del paciente. Fue a partir de 1922 en que Plummer inició la terapia preoperatoria con yodo, cuando los resultados quirúrgicos mejoraron sensiblemente (211).

Los antitiroideos fueron utilizados por primera vez por Astwood en 1943 (14) (15), que inició el empleo de los derivados de la tiourea. Posteriormente fue cuando se comenzó la utilización del yodo radiactivo.

Pasaremos a continuación a la descripción detallada de cada uno de estos métodos de tratamiento:

1. TRATAMIENTO MEDICO

El tratamiento con fármacos presenta múltiples posibilidades, si bien en la actualidad los medicamentos que han demostrado su eficacia y buenos resultados son escasos.

Los fármacos que se pueden utilizar en el tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow los podemos clasificar de dos formas, una teniendo en cuenta su mecanismo de actuación y otra en cuanto a su utilidad o inutilidad en

el momento actual.

Clasificación según su mecanismo de actuación:

1. Drogas antitiroideas que interfieren la síntesis de hormonas:

1.1. Tionamidas o tiocarbamidas: Carbimazol, Metimazol, Propiltiouracilo, Metiltiouracilo.

1.2. Derivados de la anilina: Sulfonamidas, Aminobenceno, Sulfatiazol, Sulfadiacina, Acido amino salicílico.

1.3. Fenoles polihídricos: Resorcinol, Floroglucinol, Aminofenol, etc.

1.4. Otros: Goitrina, Aminotiazol, Mercaptoimidazol, Carbutamida, Dimercaprol, etc.

2. Inhibidores iónicos que bloquean los mecanismos de transporte de yoduro:

2.1. Tiocianoato

2.2. Perclorato.

2.3. Otros: Fluosulfanato, Difluofosfato, Fluoborato.

3. Inhibidores del paso periférico de T_4 a T_3 :

3.1. Propiltiouracilo.

3.2. Propanolol.

3.3. Amiodarona.

3.4. Acido iopanoico.

3.5. Glucocorticoides.

4. Inhibidores rápidos de la secreción de hormonas:

4.1. Yodo.

4.2. Litio.

5. Drogas que bloquean o depleccionan las catecolaminas:

5.1. Bloqueantes: betabloqueantes (Propanolol, Acebutolol, etc.).

5.2. Depleccionantes: Reserpina, Guanetidina.

Muchos de estos compuestos mencionados tienen valor clínico, son de los que hablaremos a continuación, mientras que otros sólo tienen interés para investigación o toxicología, y de estos no vamos a decir prácticamente nada.

En la clasificación anterior se puede comprobar como hay sustancias (como el propiltiouracilo) que se encuentran clasificadas en dos apartados, esto se debe simplemente a que su mecanismo de acción en ocasiones es doble.

En cuanto a la utilidad de estos medicamentos hay autores que los clasifican en desaconsejados y útiles, la clasificación podría ser la siguiente:

1. Desaconsejados:

- * Yodo (en la mayoría de las ocasiones)
- * Litio
- * Perclorato potásico
- * Tiocianato
- * Vitamina A
- * P-oxi-propiofenona

2. Útiles

- * Tiocarbamidas
- * Betabloqueantes
- * Inhibidores del paso periférico de T_4 a T_3

El estudio de la medicación antitiroidea comenzó con la investigación de agentes que producían bocio, así Chesney en 1928 (58) descubrió el bocio en conejos alimentados con dieta rica en coles (precursores de tiocianato en las hojas de col). Posteriormente Hercus y Purves en 1936 (122) demostraron claramente el efecto bociógeno de la alimentación a base de coles o sus semillas. Al poco tiempo, dos grupos trabajaban independientemente en el Johns Hopkins Medical School, Makenzie y McCollum (1941) (157) descubrieron la producción de bocio en ratas tratadas con sulfaguanidina y Richter y Clisby (1942) con la feniltiourea (221). Astwood en 1945 (14) demostró el mecanismo de acción y los efectos de estas sustancias, descubriendo que el bocio se debía a la estimulación del tiroides por la hipófisis, debido a la inhibición farmacológica de la formación de hormonas tiroideas; pronto se adivinaron las posibilidades terapéuticas de las mismas en los hipertiroidismos.

1.1.TIONAMIDAS O TIOCARBAMIDAS:

Pertenecen a este grupo la tiourea y sus derivados alifáticos más simples y los compuestos heterocíclicos que contienen un grupo tioureileno. Hay dos tipos básicos: los tiouracilos y los imidazoles.

Los tiouracilos tienen un anillo con seis átomos cuyo principal representante es el propiltiouracilo (6-propil-2-tiouracilo), que es el único que se utiliza de este tipo en la actualidad. Los imidazoles tienen un anillo con cinco átomos, son el carbimazol (1-metil-2-tio-3-carbetoxy-imidazol) y el

metimazol (1-metil-2-mercaptoimidazol). El metimazol es un rápido metabolito del carbimazol.

1.1.1.MECANISMO DE ACCION:

Podemos dividir las acciones de estos antitiroideos en aquellas que son intratiroides y las que son extratiroides.

- Intratiroides:

- * Inhibición de la organificación del yodo.
- * Inhibición de la unión de yodotirosinas.
- * Posible alteración de la estructura de la tiroglobulina.
- * Posible inhibición de la biosíntesis de tiroglobulina.

- Extratiroides:

- * Inhibición de la conversión de T_4 a T_3 (propiltiouracilo, no el metimazol).
- * Posible efecto inmunosupresor (probablemente también intratiroideo).

ACCIONES INTRATIROIDES:

Los antitiroideos son captados activamente por el tiroides, la vía es similar pero probablemente no idéntica a la del transporte de yodo. Estos fármacos no inhiben el transporte de yodo ni bloquean la liberación de las hormonas tiroideas almacenadas. Su acción principal es la interferencia con la peroxidasa tiroidea encargada de la oxidación y organificación del yodo

(Taurog, 1970) (261) (262). Con lo que queda inhibida su unión a los radicales tirosil de la tiroglobulina para formar monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), y también inhibiendo el acoplamiento de MIT y DIT para formar T_3 y T_4 . De esta manera producen una disminución de los niveles hormonales en sangre en cuanto se agotan las hormonas almacenadas en el coloide, por lo que su efecto no es inmediato. También se piensa que la misma peroxidasa es la que interviene en el acoplamiento de las yodotirosinas para formar las yodotironinas, punto que también inhiben los antitiroideos (Lamas, 1972) (151). La concentración de fármaco necesaria para inhibir este acoplamiento es menor que la requerida para la inhibición de la organificación del yodo.

Estudios autoradiográficos sugieren que los antitiroideos después de ser oxidados se unen a la tiroglobulina. Tal unión cambia la conformación de la molécula de tiroglobulina, quizás haciéndola más resistente a la subsecuente yodación o a la hidrólisis.

Otras acciones intratiroides pueden ser: inhibición de la biosíntesis de la tiroglobulina (las concentraciones requeridas son más altas que las alcanzadas en humanos) y puede haber un efecto inhibitorio sobre la función de las células foliculares y su crecimiento (lo que explicaría por qué con frecuencia disminuye el tamaño de la glándula durante el tratamiento) (260).

ACCIONES EXTRATIROIDES:

El bloqueo de la conversión periférica de T_4 en T_3 por el propiltiouracilo se debe a la inhibición de la actividad del sistema de la enzima desyodasa de

la T₄. Seguramente por competición entre el antitiroideo y el glutathione reducido, cofactor esencial en la reacción.

Un efecto que puede ser intra y extra tiroideo es la acción inmunosupresora. La cuestión principal es si dicha acción es causada directamente por los antitiroideos sobre el sistema inmune o si es simplemente el resultado de la caída de dicho sistema concomitante a la disminución de la secreción tiroidea. Un hecho conocido es que los tiroides de aquellos pacientes que han sido preparados para la cirugía con antitiroideos están depleccionados de linfocitos comparados con aquellos que sólo se han preparado con betabloqueantes. También existe una disminución en los niveles de anticuerpos estimuladores del tiroides y de otros anticuerpos durante el tratamiento con esta medicación, así como una disminución de la actividad de los linfocitos T (270). Pero estos efectos no ocurren en todos los pacientes y en los que se dan son variables (279). La causa es desconocida.

Así pues las tionamidas parecen poder inhibir la función inmune in vitro, pero in vivo las concentraciones requeridas son mucho más altas que las obtenidas en los tratamientos.

1.1.2.FARMACOLOGIA:

Los principales compuestos empleados, como ya hemos dicho, son el carbimazol, el metimazol (metabolito activo del carbimazol), el metiltiouracilo y el propiltiouracilo. Este último, el propiltiouracilo, es el de elección para los autores anglosajones, pues además de tener las mismas acciones que los demás

inhibe parcialmente el paso periférico de T_4 a T_3 (Oppenheimer, 1972) (196) cosa que no hacen los otros (Geffner, 1975) (93) siendo según los autores americanos el compuesto ideal para el tratamiento de las tirotoxicosis durante el embarazo.

Tras la administración de estos preparados, se absorben dosis eficaces en 20-30 minutos, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas a los 60 minutos, los niveles son dosis dependientes, siendo su vida media corta, alrededor de una hora y media o dos horas (Alexander, 1969) (7), y no se altera en pacientes con tirotoxicosis, hepatopatías, insuficiencia renal o en niños o ancianos; aunque su acumulación dentro del tiroides, donde se metaboliza, haga que sus efectos sean más prolongados. Debido a esto se recomienda se administren cada seis u ocho horas, es decir tres o cuatro tomas diarias, o incluso más frecuentemente cuando se requieren dosis elevadas. Algunos autores, por ejemplo Greer (107), propugnan una sola dosis diaria, pues al acumularse en el tiroides, la acción inhibitoria de las síntesis hormonal puede prolongarse más de 24 horas independientemente de las concentraciones plasmáticas (175) (242). La vía utilizada es la oral, no existiendo preparados comerciales para la administración parenteral.

El propiltiouracilo se une en un 80-90% a proteínas y se ioniza a pH fisiológico, su excreción es renal después de formarse en el hígado el derivado glucurónico. No atraviesa la placenta ni se excreta por la leche materna.

El carbimazol es rápidamente convertido en metimazol en el suero, 10

mg. de carbimazol producen 6 mg. de metimazol. Este no se une a las proteínas y atraviesa la placenta, apareciendo en pequeña cantidad sin modificar en la orina. La potencia del metimazol se dice habitualmente es 10 veces superior a la del propiltiouracilo, pero datos experimentales sugieren que puede llegar a ser hasta 50 veces más potente.

Las dosis recomendadas son:

	Inicial	Mantenimiento	Resistencia
Carbimazol	30-60 mg/día	5-30 mg/día	90 mg/día
Metimazol	30-60 mg/día	5-30 mg/día	90 mg/día
Metiltiouracilo	300-600 mg/d.	50-300 mg/d.	600-1200 mg/d
Propiltiouracil	300-600 mg/d.	50-300 mg/d.	600-1200 mg/d

Los antitiroideos se usan con la esperanza de que ocurra una remisión. Recientes estudios demuestran que en USA se prefiere actualmente el radioyodo (250), excepto en niños, adolescentes y adultos jóvenes, sin embargo los antitiroideos son el tratamiento de elección en Europa (97). La eficacia de los antitiroideos es de alrededor del 90% en el control del hipertiroidismo.

Generalmente se comienza el tratamiento con dosis elevadas que se mantienen hasta que cede el cuadro hiperfuncional, valorándolo por la taquicardia, el temblor, el insomnio, el estado general y eventualmente las determinaciones de T_3 , T_4 y TSH. Después se disminuye la dosis hasta conseguir la de mantenimiento.

La respuesta al tratamiento comienza después de un periodo de latencia de una o dos semanas, ya que se inhibe la síntesis y no la liberación de las hormonas previamente almacenadas, obteniéndose la normalización del metabolismo a las cuatro o seis semanas. Los enfermos con bocios voluminosos suelen tener una respuesta lenta. Así parece que la lentitud de la respuesta depende de la función inicial del tiroides, de la cantidad de hormona almacenada, del grado de recambio de la hormona en el tiroides y del grado de bloqueo de la síntesis impuesto por la dosis y la frecuencia de administración (99).

Al administrar grandes dosis y en ocasiones con dosis normales, la recuperación es seguida de hipotiroidismo, debiendo disminuir la dosis o incluso dar hormona tiroidea. Durante el tratamiento se deben hacer supervisiones cada mes o cada dos meses para ajustar las dosis según los signos y síntomas. Algunos autores prefieren dar dosis altas continuamente pues las tasas de remisión son, según ellos, mayores como resultado del efecto inmunosupresor.

Parece que hay más razones para elegir el metimazol frente al propiltiouracilo: la posibilidad de dar dosis únicas diarias, es más barato, los pacientes remiten a normofunción con más rapidez y se precisan dosis más bajas (53). En situaciones especiales como embarazo, lactancia y crisis tireotóxica está indicado el propiltiouracilo.

Frecuentemente a este tipo de medicación se asocia, aunque parezca

paradójico, hormona tiroidea o tiroglobulina. La razón es que si inhibimos la síntesis hormonal, con los ATS, la TSH se pondrá en marcha, lo que conllevará un aumento del tamaño del bocio, para evitar esto asociamos la hormona tiroidea a dosis bajas que inhibirá la secreción de TSH y con ello se impedirá que aumente la hiperplasia tiroidea.

1.1.3.REACCIONES SECUNDARIAS:

Las reacciones tóxicas son similares en todos estos compuestos, siendo más frecuentes cuando se administran a dosis altas. Lo más frecuente es la aparición de una erupción papular, a veces purpúrica, que suele desaparecer espontáneamente sin necesidad de suprimir el tratamiento y sino basta con cambiar a otro fármaco, ya que la sensibilidad cruzada es rara. La mayoría de los efectos secundarios tienen lugar entre el primer y el tercer mes del inicio del tratamiento, pero pueden ocurrir más tarde (hay casos de seria toxicidad después de un año de tratamiento) (52).

La más temible es la agranulocitosis (Amherin) (10), que se da en un 0.44% en los tratados con propiltiouracilo y en un 0.12% con metimazol, siendo la frecuencia máxima observada de 1 en 500. Es claramente un trastorno inmunológico con sensibilización de los linfocitos. Pero al parecer no sólo ocurre en los pacientes tratados con antitiroideos, sino que anticuerpos contra los granulocitos se encuentran en enfermos durante los episodios agudos. El mecanismo responsable de la agranulocitosis es desconocido. Por lo general ocurre durante el primer mes de tratamiento y se desarrolla rápidamente, por lo que los recuentos periódicos de leucocitos no son eficaces. Son más

susceptibles los pacientes de edad avanzada (289). Nos advierte de su presentación la aparición de faringitis, fiebre, estomatitis o hematomas y pequeñas hemorragias espontáneas. Es por esta razón por la que no se recomienda comenzar el tratamiento con menos de 3.000 leucocitos en el recuento. Pero algunos pacientes pueden estar asintomáticos, siendo en estos casos útiles los recuentos (258). Se considera agranulocitosis con cifras inferiores a 500 leucocitos /mm³.

Se debe distinguir la agranulocitosis de una leucopenia transitoria que se suele dar en más del 10% de los tratados con tionamidas con cifras alrededor de 1.500 leucocitos/mm³. Puede ser difícil hacer el diagnóstico diferencial entre ambas en ocasiones por lo que lo prudente es hacer un recuento previo al tratamiento y si es normal y al repetirlo durante el tratamiento baja de los 1.500 /mm³, suspender cautelarmente el fármaco. Se han comunicado muy pocas muertes por esta causa. En general los recuentos de granulocitos comienzan a elevarse en pocos días, alcanzando valores normales en unas dos semanas.

Se han descrito también, pero con menor frecuencia, dolor y rigidez en articulaciones (manos y muñecas), parestesias, cefaleas, náuseas, pérdida o despigmentación del cabello, hepatitis, nefritis, fiebre medicamentosa, síndromes lupoides, etc. La frecuencia global es de aproximadamente el 7% (VanderLaan y Storrie, 1955) (275).

Si se presenta un cuadro tóxico grave es preferible cambiar de tipo de tratamiento (cirugía o radioyodo) pues puede ser peligroso intentar cambiar de

fármaco. En cambio si son leves puede intentarse la sustitución de uno por otro.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS TIONAMIDAS:

Menores:

Frecuentes (1%-5%)

Rash

Urticaria

Artralgias

Fiebre

Leucopenia transitoria

Raros

Gastrointestinales

Alteraciones del gusto y el olfato

Artritis

Mayores:

Raros (0.2%-0.5%)

Agranulocitosis

Muy raros

Anemia aplásica

Trombocitopenia

Hepatitis (PTU)

Ictericia colestásica (metimazol)

Vasculitis, síndrome lupuslike

Hipoprotrombinemia

Hipoglucemia (Ac antiinsulina)

1.1.4.UTILIZACION:

El uso de los antitiroideos está indicado en los primeros momentos de la enfermedad, para que el paciente retorne a niveles eutiroideos y en espera de una remisión. Al principio se debe ver al paciente cada mes o mes y medio, hasta se haya conseguido la normofunción; con el metimazol revierte la función más o menos en este espacio de tiempo, pero con el propiltiouracilo tarda aproximadamente unos tres meses. Generalmente habrá que disminuir la dosis una vez controlada la hiperfunción, pues sino dejaremos al enfermo en hipotiroidismo con gran probabilidad. Las visitas se alargarán cada 2, 3 o

incluso 6 meses.

Podemos resumir la utilización de los antitiroideos en tres modalidades en el tratamiento del hipertiroidismo: para intentar controlar el cuadro mientras se espera una remisión espontánea; junto con radioyodo para acelerar la recuperación mientras aparecen los efectos de la radiación; como control previo al tratamiento quirúrgico.

En cuanto al tiempo que debe mantenerse el tratamiento no hay una opinión generalizada, pero lo habitual es entre 12 y 24 meses. Algunos datos durante el tratamiento pueden ser sugerentes de remisión: disminución en el tamaño del bocio, control del hipertiroidismo con dosis bajas de antitiroideos y normalización de la relación T_4/T_3 . Pero ninguna prueba o combinación de pruebas ha demostrado sensibilidad y especificidad para ser usada en los pacientes individuales como predicción del mantenimiento de la remisión o de recidiva.

Algunos autores recomiendan, después de este periodo de tiempo, realizar una determinación de TSH y su respuesta a la TRH. Si esto resulta normal consideran poco probable que aparezcan recidivas, no teniendo sin embargo valor una respuesta negativa, pues la TSH puede permanecer baja y no responder a la TRH durante meses después del tratamiento, pese a estar curado el paciente. Lo mismo hacen otros con el test de Werner, mientras que algunos dan valor a las determinaciones de TSI, cuya presencia sí puede tener valor pronóstico, pues si son positivos recidivará casi con seguridad, pero su

negatividad no es indicativo de lo contrario (del 20% al 50% recidivan con TSI negativos). También se han utilizado con este propósito los anticuerpos antimicrosomales, las concentraciones de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y el HLA-DR3. Un estudio multicéntrico realizado en 1989 por Schleusner (235) sobre 451 pacientes no ha encontrado que ninguno de estos test tenga valor predictivo.

1.1.5.RESULTADOS:

La mayoría de los autores parecen coincidir en que al cabo del año remiten el 40-50% de los casos, recidivando el resto (25-50%) (Wartosky) (282), y que reiterar el tratamiento en estos no suele dar resultado. Mientras unos cambian a otro tipo de tratamiento, otros mantienen el mismo a dosis bajas (cosa que puede ser peligrosa), durante años. Realmente sólo se consigue una remisión duradera en un tercio de los casos. Los estudios de Hedley (1989) en 434 pacientes (120) y de Sugrue (1980) (257) sugieren que la tasa de recurrencia del hipertiroidismo es del 60% a los cinco años. En este mismo trabajo de Sugrue se afirma que el 91% de los enfermos tratados con antitiroideos menos de dos años recidivan dentro de los siguientes cinco años.

En ocasiones al suspender el tratamiento, reaparece el hipertiroidismo rápidamente en un par de meses (20%), pensándose que en estos sujetos el trastorno permanece activo, siendo solamente controlado por los antitiroideos. Se sabe que el tratamiento produce una pérdida de yodo en todo el organismo (Harden, 1966) (117), aumentando mucho el número de recaídas cuando se replecionan los depósitos de yodo después del mismo (Alexander, 1965) (5) o

cuando durante él se hace una dieta rica en yodo, lo que ha sido confirmado recientemente por Benker (1990) (25).

A veces la enfermedad de Graves-Basedow es resistente a los fármacos antitiroideos, por lo que, si en un periodo de dos meses no se obtiene ninguna mejoría clínica o analítica, se dobla la dosis durante otro periodo igual, si después de este tiempo sigue como al principio, se considera resistente a este tipo de tratamiento.

Es imposible predecir cuales enfermos van a remitir y cuales a recidivar, cosa en la que hemos insistido repetidas veces. Se sabe que la remisión es poco probable en los de larga evolución y es favorable, por el contrario, en los tiroides de poco tamaño, en las mujeres jóvenes, en los cuadros leves y en las tirotoxicosis T_3 . Siendo en los niños y cuando hay signos de oftalmopatía muy marcados, muy rebelde.

Las principales desventajas de este tratamiento son: la gran frecuencia de recaídas cuando se suspende, la ingestión frecuente de los comprimidos durante largo tiempo, las reacciones indeseables y la necesidad de consultar periódica y frecuentemente con el médico para un buen control. Como las recidivas pueden ocurrir en cualquier momento y el hipotiroidismo puede sobrevenir muchos años después del tratamiento con tionamidas, el seguimiento de por vida se recomienda para todos los enfermos de Graves-Basedow.

Se citan como ventajas el que evita la intervención quirúrgica y sus

posibles complicaciones y la reversibilidad de su acción, sin pérdida o desestructuración de parte de la glándula.

1.2.TIOCIANATO Y PERCLORATO:

Son aniones monovalentes, hidratados, de tamaño similar al yoduro y bloquean el transporte activo de yodo al interior del tiroides, impidiendo de esta forma la síntesis hormonal.

La acción del tiocianato fue descubierta primero por Chesney (58) en las hojas de col y posteriormente confirmada por Barker en 1936 en sujetos tratados con esta sustancia por hipertensión arterial. Su mecanismo de acción lo aclaró VanderLaan en 1947 (276).

Se ha comprobado que el tiocianato no se concentra en el tiroides sino que actúa como inhibidor competitivo de la acumulación del yoduro. Actualmente no se utiliza debido a su elevada toxicidad (agranulocitosis y aplasias medulares).

El perclorato se utilizó tanto en forma sódica como potásica, a dosis de 250 mg. cuatro veces al día. Sí se concentra en el tiroides, pero no se metaboliza, excretándose en la orina de forma inalterada (Anbar, 1960) (11); (Wolff y Wolff, 1964) (296). Su descubrimiento como fármaco antitiroideo se debe a Godley y Stanbury en 1954 (98). Su toxicidad es grande, pudiendo ocasionar anemia aplásica, nefrosis, úlcera gástrica, etc., por lo que también se dejó de utilizar. Pero estudios recientes lo han usado con éxito a dosis más

bajas, de 40 a 120 mg/día, sin toxicidad (287). También se ha utilizado en el tratamiento del Jod-Basedow (hipertiroidismo inducido por yodo) asociado a las tiocarbamidas para bloquear la captación del yodo.

1.3. INHIBIDORES DEL PASO PERIFÉRICO DE T_4 A T_3 :

La mayoría de los efectos metabólicos de las hormonas tiroideas se deben a la T_3 , proviniendo el 80% de esta de la conversión periférica de la T_4 . Así se ha conseguido inhibir parcialmente este paso con el propiltiouracilo y el propranolol. Igualmente, aunque no se utilicen clínicamente con este objetivo, lo bloquean los glucocorticoides, la amiodarona y el ácido iopanoico.

1.4. YODO:

El yodo es el remedio más antiguo para los trastornos tiroideos. En un principio, antes de conocerse los antitiroideos, era la única sustancia para controlar médicamente el hipertiroidismo.

Su acción sobre el tiroides la podríamos resumir en tres puntos:

- La acción clínica más importante es inhibir, rápida y eficazmente la liberación de hormonas tiroideas. Al parecer el yoduro antagoniza la capacidad de la TSH y del AMP cíclico para estimular la endocitosis de coloide, la proteólisis y la secreción de hormona (Pisarev, 1971) (210). Actúa inhibiendo la actividad de los lisosomas intratiroides. El problema radica en cómo continúa la síntesis, al desaparecer este efecto se liberan las hormonas que se han ido almacenando, agravándose el cuadro, por lo que no se debe dar como único tratamiento.

- Se conocen los efectos agudos del yoduro para inhibir la síntesis de yodotirosina y yodotironina, conocido como efecto Wolff-Chaikoff por haberlo descrito estos autores en 1948 (295), produciéndose solamente cuando las concentraciones de yoduros son superiores a las críticas, debiéndose fundamentalmente a la concentración intracelular del anión. Con el tiempo se produce un escape de este efecto al disminuir el transporte activo del yodo al interior de la glándula y disminuir su concentración intratiroidea.

- Disminuye la hiperplasia y la vascularización, haciéndose la glándula más firme y dura y volviéndose las células más pequeñas.

La respuesta a esta medicación es rapidísima pudiendo apreciarse en 24 horas y obteniéndose el máximo efecto a los 10-15 días de tratamiento.

Sus inconvenientes radican en que no siempre se controla totalmente el hipertiroidismo y sobre todo que después de pasar un tiempo su efecto beneficioso desaparece, pudiendo el cuadro recobrar toda su actividad inicial o incluso agravarse. En algunos pacientes puede provocar un hipotiroidismo.

Generalmente se administra en forma de solución de Lugol (5% de yodo, 10% de yoduro potásico), que contiene 150 mg. de yodo por ml. (8.3 mg/gota) o en forma de solución saturada de yoduro potásico que contiene 750 mg. de yodo por ml. (50 mg/gota). La dosis adecuada para frenar el tiroides es de 6 mg/día, siendo las dosis habitualmente utilizadas excesivas (de 6 a 30 gotas).

En la actualidad su utilización se debe limitar a:

- Crisis tireotóxicas.
- Preparación inmediata a la cirugía.
- Hipertiroidismo neonatorum.
- Después de radioyodo (durante una semana, pues potencia la acción del mismo y evita la liberación de hormonas tiroideas en la fase de tiroiditis que se produce).

Nunca debe utilizarse como terapéutica única y sólo debe hacerse de forma temporal. Algunos autores como Kasai (135), han recomendado la utilización de dosis bajas de yodo junto con las tiocarbamidas para acelerar el comienzo de la mejoría, pero otros estudios aseguran que la combinación no baja más rápidamente los niveles de hormona tiroidea en suero que las tiocarbamidas solas (226).

Los efectos secundarios que puede provocar son: exantema acneiforme, hipertrofia de glándulas salivales, fiebre, conjuntivitis, rinitis, gastritis, cefaleas, que por lo general son de poca intensidad y no requieren suspender el tratamiento. Sin embargo otras reacciones más graves, pero mucho menos frecuentes, que sí requieren la interrupción del tratamiento son erupciones en la piel, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome colágeno.

1.5. LITIO:

Schou en 1968 (237) observó en sujetos en tratamiento con litio su efecto bociógeno. Inhibe la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas al bloquear

la respuesta de la adenil ciclasa tiroidea a la TSH y a las TSI.

Se administra como carbonato de litio a dosis entre 900 y 1500 mg/día, para mantener unos niveles séricos de litio de 1 mEq/L. Sus efectos tóxicos pueden ser muy graves: diabetes insípida nefrogénica, alteraciones gastrointestinales, temblor, depresiones. Teniendo la dosis efeciente y la dosis tóxica muy poco margen entre ambas. Debido a esto y a su efecto transitorio no se utiliza prácticamente, haciendolo únicamente en ocasiones excepcionales como en las crisis tireotóxicas en pacientes alérgicos al yodo.

1.6.BETABLOQUEANTES:

Gran parte de la clínica del hipertiroidismo se parece mucho a la originada por una actividad catecolamínica aumentada, pensándose en un principio que había una hiperproducción de éstas, pero se han observado concentraciones plasmáticas de catecolaminas normales o bajas. Así se han explicado estos efectos diciendo que las acciones periféricas de las hormonas tiroideas son sinérgicas o aditivas a los de las catecolaminas, o que los de éstas se ven potenciados.

Se observó que si se depleccionan los depósitos tisulares o se bloquean los receptores de las catecolaminas se antagonizaban la mayoría de las manifestaciones del hipertiroidismo, y aunque la cantidad de hormonas tiroideas seguía siendo la misma, la situación clínica mejoraba sensiblemente.

Los betabloqueantes se utilizan con esta finalidad y el más usado entre

ellos es el propanolol, que además parece añadir una acción de inhibir parcialmente la conversión periférica de T_4 en T_3 . Algunas de sus acciones son deprimir directamente el miocardio (la taquicardia no cede completamente pues en parte son las hormonas tiroideas las que la producen directamente), hace desaparecer la sintomatología puramente simpática y además es útil en la miopatía tireotóxica (Pimstone, 1968) y en las parálisis de la musculatura bulbar, pudiendo en ocasiones cortar una fibrilación auricular.

Se emplean dosis entre 10 y 60 mg. cada 6-8 horas por vía oral. Pudiendo utilizarse en dosis más altas y por vía intravenosa (0.5 a 1 mg cada 5-10 minutos) en la crisis tireotóxica. La dosis debe ajustarse con arreglo a la respuesta, la frecuencia cardiaca es un buen indicador.

Actualmente hay una serie de nuevos betabloqueantes de acción más prolongada o más cardiosselectivos: atenolol (100-200 mg/d), metoprolol (100-200 mg/d) y nadolol (40-80 mg/d).

Están indicados principalmente cuando se desea un control rápido de la sintomatología y cuando predominan los síntomas dependientes de las aminas simpáticas (nerviosismo, tremor, palpitaciones, etc.). Se utilizan también para controlar los sujetos en tratamiento con tiocarbamidas o radioyodo, hasta que estos producen sus efectos. Así como en la preparación preoperatoria para la tiroidectomía subtotal y en las crisis tireotóxicas (Das y Krieger, 1969) (62).

Están contraindicados en enfermos con historia de asma bronquial o

insuficiencia cardiaca y deben usarse bajo estricto control del cardiólogo si coexiste una cardiopatía. Puede dar lugar a hipoglucemias (tanto en diabéticos como en sujetos normales) por bloqueo de la reacción adrenérgica hipoglucemiante que actúa para compensar la glucopenia tisular. También están contraindicados en pacientes con bradiarritmias, fenómeno de Raynaud o tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

En general son bien tolerados pero pueden producir efectos secundarios: náuseas, cefaleas, disnea, insomnio y depresión. Excepcionalmente: rash, fiebre, agranulocitosis y trombocitopenia.

Desde hace poco tiempo se está valorando la utilización de los antagonistas del calcio (bloqueadores de los canales del calcio) en las tirotoxicosis, su eficacia está en estudio pero se puede pensar en ellos si los betabloqueantes están contraindicados.

1.7. DEPLECCIONANTES DE LOS DEPOSITOS DE CATECOLAMINAS:

Fueron los primeros fármacos que se utilizaron para controlar la acción de las catecolaminas. Son la reserpina y la guanetidina. Se descubrió que estas dos sustancias disminuían la frecuencia cardiaca, el temblor y la expresión fija de la mirada, así como aliviaban las palpitaciones, la ansiedad y la tensión. Además la reserpina tiene la acción de ser un sedante central, estando indicado en las alteraciones psíquicas importantes.

Las dosis que se daban son para la reserpina 0.25 a 2.5 mg. tres veces al

día y para la guanetidina de 50 a 150 mg. diarios.

Presentaban efectos secundarios a tener muy en cuenta, como son hipotensión importante y empeoramiento de una hiposistolia. Siendo además su acción bastante lenta (salvo cuando se administra la reserpina parenteralmente). El hecho del descubrimiento de que el propanolol era en sus efectos superior a estos dos compuestos y que sus efectos secundarios eran mucho menos frecuentes que en ellos (Shanks, 1969) (241), hizo abandonar prácticamente el uso de ambos en favor de los betabloqueantes.

2. TRATAMIENTO CON RADIOYODO:

El tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo se introdujo a mediados de los años cuarenta y es hoy en día el más ampliamente utilizado en los Estados Unidos (22). Esta modalidad de tratamiento se basa en que el tiroides capta de igual forma el yodo radiactivo que el estable, produciendo el radioyodo una destrucción del parénquima funcionante gracias a la emisión de sus radiaciones.

Sería el método ideal de tratamiento, por su eficacia, seguridad y economía, si fuésemos capaces de ajustar perfectamente la dosis necesaria para normalizar la función tiroidea en cada paciente. Pero debido a que no se puede graduar perfectamente esta dosis son frecuentísimos los hipotiroidismos post radiación.

Aunque existen varios isótopos radiactivos del yodo, los más utilizados

han sido: ^{131}I , ^{125}I y ^{123}I y entre ellos, por supuesto, el ^{131}I .

El periodo de semidesintegración de este isótopo es de 8 días, consumiéndose por tanto el 99% de su energía en 56 días. Su radiación contiene tanto partículas gamma como partículas beta, debiéndose su efecto destructivo sobre las células foliculares a las beta. Siendo su penetración tisular de 2.2 mm, que excede el diámetro de una célula folicular por lo que hay células que son irradiadas aunque no capten el radioyodo.

El ^{125}I se obtiene mediante bombardeo con neutrones del ^{124}Xe , teniendo un periodo de semidesintegración de 60 días y una radiación compuesta por rayos x, electrones de conversión y electrones Auger (Myers y Vanderleeden, 1960) (183). Su penetración tisular es de 0.5 mm. La radiación emitida en el folículo por el ^{131}I , cuando es captado y depositado en el coloide, tiene su acción prácticamente sólo en el parénquima y no en el tejido que lo rodea. Dependiendo esta acción de la dosis, no teniendo ningún efecto las pequeñas dosis trazadoras, tienen por el contrario las dosis elevadas efectos sobre el citoplasma, destruyéndolo, produciéndose picnosis y necrosis de las células foliculares, desaparición del coloide y fibrosis de la glándula. Lesionándose igualmente el núcleo, lo que impide que la célula se reproduzca. Dosis suficientes pueden destruir totalmente el tiroides sin dañar los tejidos adyacentes.

Se administra por vía oral, sin olor ni sabor, en forma de cápsula o disuelto en agua, es rápida y completamente absorbido, concentrándose,

oxidándose y organificándose por las células foliculares. La dosis administrada varía de unos sujetos a otros, pudiéndose hacer complicadísimos cálculos para obtenerla. Así varía según el tamaño del tiroides, su captación y la liberación del radioyodo después de depositado en él. Algunos autores dan una dosis trazadora y calculan la captación de yodo y la velocidad con que se pierde, hallando el peso de la glándula determinan la dosis necesaria para dar de 7.000 a 10.000 Rads. por gramo de tejido tiroideo (99).

Debido a que a pesar de todos estos cálculos es difícil predecir la respuesta de cada individuo, se habla por lo general de que la dosis captada por gramo de tejido debe ser entre 50 y 150 microCi. Dándose por tanto un total de 4 a 12 mCi (algunos hablan de hasta 25 mCi).

Aunque se han recomendado dosis menores a estas para evitar el hipotiroidismo (Smith, 1967) (246), (Cevallos, 1974) (47), se ha comprobado que estas tienen carácter sumativo y que si bien en los primeros años puede reducirse la frecuencia de hipofunciones, al final su número se iguala, dando lo mismo dar todo el radioyodo de una vez o darlo fraccionado.

Después de varias semanas de la administración puede producirse un engrosamiento y necrosis del epitelio folicular, alterándose el folículo y habiendo un escape de las hormonas tiroideas almacenadas, lo que llevará a un agravamiento clínico del hipertiroidismo con dolor local y aumento del tamaño de la glándula. Este cuadro se denomina tiroiditis postradiación. Histológicamente se ven necrosis celulares e inflamación, así como núcleos

abizarrados con cambios parecidos a la malignización, cuya imagen puede persistir durante años. Con el tiempo aparece atrofia y fibrosis, con una respuesta inflamatoria crónica.

Debido a esto se recomienda hacer un tratamiento con tiocarbamidas durante varias semanas antes de la administración de la dosis para depleccionar los depósitos glandulares de las hormonas, este tratamiento deberá suspenderse varios días antes de dar la dosis (8-10 días), reanudándose a los 6 días y manteniéndolo de 2 a 6 meses, tiempo que tarda en hacer efecto el radioyodo, reduciendo la dosis de tiocarbamidas a medida que estos efectos se hacen manifiestos.

El riesgo de crisis tireotóxicas después de haber administrado el yodo radiactivo puede evitarse también administrando propanolol antes y después de la dosis, continuándolo durante unas semanas.

La administración de yodo estable una semana después del radiactivo, potencia la acción de este y previene el empeoramiento del hipertiroidismo al inhibir la liberación de las hormonas.

Si la dosis no ha sido suficiente, la necesidad de otra se hace patente en unos tres meses. Por lo general el 50-65% sólo precisarán una dosis, 20-33% necesitan dos dosis y el resto, tres o más.

Se ha intentado la utilización del ^{125}I para mejorar los resultados del ^{131}I ,

pues se pensó que podría lesionar menos los nucleos celulares (Levitus, 1969; Greig, 1970; Wierner y Werner, 1970) (110), pero no ha dado los resultados previstos (McDougall y Creig, 1976).

Es un tipo de tratamiento simple, cómodo, eficaz, con riesgos inmediatos mínimos, de fácil administración y relativa economía, no precisándose además hospitalización. No se ha registrado ninguna muerte cuya causa directa haya sido su utilización. Y ningún otro tejido queda expuesto a suficiente radiación como para ser lesionado (incluso las paratiroides y el laríngeo inferior).

La desventaja más importante es la gran frecuencia de hipotiroidismo después de su aplicación, como consecuencia de no poder administrar una dosis ideal, como ya comentábamos. Además esta frecuencia va aumentando con el paso del tiempo, estimándose que alcanza el 10% en el primer año, aumentando 3.5% cada año y llegando aproximadamente al 50-60% a los 30 años (160), otros autores como Nofal (189) citan hasta un 70% a los 10 años, mientras que en otros trabajos como los de Bricaire (36) y Greig (111) en este mismo tiempo sólo se alcanza el 40%. De tal forma que cuanto más tiempo transcurre mayor es el riesgo de mixedema (Dunn y Chapman, 1964) (73); (Green y Wilson, 1964) (106). Algunos piensan que este aumento progresivo de las hipofunciones puede deberse a una progresión natural de la enfermedad de Graves-Basedow, sea cualquiera la terapéutica empleada. De cualquier forma el hipotiroidismo es una complicación grave y debemos asegurarnos que el enfermo recibe el tratamiento adecuado de suplencia, pues su comienzo lento, insidioso y progresivo requiere una vigilancia periodica. Por otro lado el riesgo de tiroiditis

crónica linfocitaria al año siguiente del tratamiento es del 23% según Burke en 1969 (38), con el consiguiente hipotiroidismo.

Deben de hacerse controles cada cuatro meses cuando se evidencia una hipofunción, debido a que esta puede ser transitoria por supresión de la TSH y posteriormente normalizarse dicha función cuando lo haga el eje hipofisotiroideo.

Menor importancia tienen, lógicamente, los fracasos por haber sido la dosis del radioyodo corta pues sólo hay que dar una dosis suplementaria nuevamente, sumándose sus efectos a los de la primera.

Otra desventaja a considerar es el largo tiempo que en ocasiones debe transcurrir para que el cuadro hipertiroideo esté controlado. Así mientras que cuando la dosis es única la respuesta suele ser relativamente rápida, cuando se aplican varias dosis pueden pasar bastantes meses o incluso años hasta que el paciente note sus efectos.

En cuanto a otros peligros tan temidos como que se favorezca la aparición de carcinomas tiroideos, leucemias y alteraciones genéticas, la mayoría de los autores consultados coinciden en que después de casi medio siglo de experiencia con este tratamiento, no hay base para asegurar que aumenten su incidencia en estos pacientes. De Groot y Stambury (63) encontraron que el radioyodo aumentaba la frecuencia de defectos genéticos del 4.0% al 4.025%, lo que se considera despreciable. Se encontraron sólo

dos neoformaciones tiroideas en el seguimiento de un elevado número de pacientes tratados de esta forma al cabo de ocho años (273), lo que se piensa se debe a la gran radiación recibida (equivalente a unos 6.000 Rads.) que se aleja de la dosis carcinogénica tiroidea situada por debajo de 2.500 Rads., según comprobó Dobyns en 1974 (67). Por el contrario sí se ha detectado aumento de la incidencia de carcinomas en niños irradiados como tratamiento de hipertrofias tímicas y en los habitantes de las islas Marshall expuestos a lluvias radiactivas.

A pesar de todo esto la exclusión de estos riesgos requiere una vigilancia de más de veinte años, como propugna Heimann en 1978 (121). Por tanto está formalmente contraindicado en los niños, menores de treinta y cinco años y durante la gestación. Aunque cada vez se emplea en gente más joven, habiendo centros que lo utilizan en niños. Muy peligroso es su utilización durante el primer trimestre de gestación ya que puede producir efectos adversos sobre los tejidos fetales y a partir de estos tres primeros meses el tiroides fetal concentra el isótopo y se altera.

Tanto de las indicaciones como de la elección de cada tipo de tratamiento hablaremos en las conclusiones de este trabajo.

3. TRATAMIENTO QUIRURGICO:

La cirugía fue el primer tratamiento que se utilizó en la enfermedad de Graves-Basedow, siendo sin ninguna duda el método más rápido y eficaz, actuando tanto contra la tirotoxicosis como contra la hiperplasia glandular.

Tiene inconvenientes o posibles complicaciones, que han hecho que su utilización sea temida por muchos internistas, relegando su indicación en multitud de ocasiones. Si bien pensamos que estas complicaciones se pueden solventar perfectamente con unos cuidados preoperatorios, una técnica depurada y experimentada y un postoperatorio seguido meticulosamente.

El paciente suele llegar al cirujano tras un estudio clínico profundo y detallado, habiéndose determinado perfectamente el diagnóstico de Graves-Basedow y el grado de hiperfunción.

3.1. PREOPERATORIO:

Antes de llevar a quirófano al enfermo debemos lograr un estado de normofunción, ya que es la mejor forma de prevenir la temible crisis tireotóxica, que puede incluso costarle la vida.

Se ha escrito mucho sobre los principios de la preparación preoperatoria en los sujetos con bocio tóxico. Plummer (212), preconizaba: tireostáticos más dieta rica en proteínas e hidratos de carbono más escopolamina, en lugar de atropina como vagolítico.

El ruso Nicolaiew sobre la base de 6.500 tiroides intervenidos, 2.200 de los cuales fueron llevados a cabo por el carácter tóxico del tiroides, establece el siguiente plan varios días o semanas antes de la intervención:

- Dieta altamente calórica, rica en hidratos de carbono y vitaminas.
- En pacientes emanciados, gota a gota de glucosa con insulina.
- Yodo en forma de Lugol.
- Contraindica las drogas narcóticas.

Carbone y colaboradores practican el enfriamiento del enfermo, mediante la administración endovenosa de una solución fisiológica enfriada, dándoles según ellos, muy buenos resultados.

Por nuestra parte una vez estudiado el enfermo y sentada la indicación quirúrgica, previa consulta con los Servicios de Endocrinología y Anestesia, aparte de la vigilancia común a toda intervención y con las salvedades que requiere cada caso, tenemos establecido el siguiente plan de duración variable, ya que depende como es lógico, de la respuesta individual, pero que como término medio supone cinco o seis días (46).

- Enfermo encamado, habitación tranquila y luz tenue.
- Vigilancia de constantes cada seis horas.
- Búsqueda, vigilancia y supresión de focos infecciosos. Se realiza analítica y se procede a la antibioterapia si fuese necesario.
- Dieta hipercalórica (hidratos de carbono, proteínas y vitaminas). Se dan aproximadamente cinco mil calorías, teniendo en cuenta el aumento del metabolismo basal debido a la tirotoxicosis y al hipertermia.

- Protección hepática medicamentosa.
- Proteinoterapia. Durante el acto quirúrgico la pérdida protéica más importante se debe a las hemorragias. En las tiroidectomías la pérdida media es de 12 gr. de nitrógeno protéico.
- Vitaminoterapia (complejo B, por la oxidorreducción; vitamina A). Se hará sobre todo en sujetos con carencias (alcoholicos y desnutridos).
- Yodo en forma de solución de Lugol, administrándose tres gotas en cada comida y aumentando una o dos gotas en cada toma.
- Anticolinérgicos y antihistamínicos (cuando queremos potenciar la sedación).
- Estabilizadores y relajantes psíquicos.
- Betabloqueantes (junto con el yodo es lo más importante de esta pauta). Utilizamos el propanolol, teniendo en cuenta que durante la anestesia no se administrará atropina, por ser antagonistas. Su administración debe continuarse postoperatoriamente debido a que la vida media de la T_4 en sangre es de seis a siete días (131), no debiendo suprimirse hasta que el sujeto regrese a un estado normofuncionante.
- Neurolépticos (dihidrobenzoperidol), cuando la sedación es difícil. Con ellos desconectamos el eje hipotálamo-hipofisario de la corteza, con excelentes resultados y que nos ha hecho dejar a un lado, aunque siempre teniéndolo presente, el coctel lítico de Laborit.

Por supuesto los enfermos vienen tratados, por lo general, previamente con antitiroideos de síntesis, en las dosis indicadas en su apartado correspondiente. Algunos los asocian al yodo en la preparación de los

hipertiroidismos severos, durante dos semanas antes de la intervención.

La mayoría de los autores recomiendan un estudio preoperatorio de la movilidad de las cuerdas vocales, para descartar la presencia de una lesión recurrencial previa. Además, lógicamente, de todas las exploraciones y analíticas de cualquier preoperatorio estandar.

Con esta preparación conseguimos, además de meter al enfermo al quirófano perfectamente normofuncional y evitar el riesgo de crisis tireotóxica, una disminución del tamaño y la vascularización de la glándula, con lo que las maniobras quirúrgicas serán más fáciles y la hemorragia disminuirá su cuantía.

3.2.INTERVENCION:

La intervención de elección es la tiroidectomía subtotal, conservando diferente cantidad de parénquima funcional según los autores, así mientras que para unos es suficiente dejar uno o dos gramos de cada lóbulo (77) otros recomiendan conservar un total de tres gramos (104) y hasta seis u ocho gramos (273).

La zona de tejido tiroideo a conservar tampoco es unánime, la mayoría se inclinan por respetar ambos polos superiores, pero otros propugnan el mantener una fina lámina de la zona posterior pues así, según ellos, disminuye el riesgo de lesión del nervio laríngeo inferior y protege con mayor eficacia el tejido paratiroideo. Por nuestra parte optamos por conservar siempre aproximadamente un centímetro cúbico de cada polo superior, ya que dejar una

lámina posterior aparte de ser muy difícil de evaluar la cantidad de tejido que se mantiene, se controla muy mal postoperatoriamente con la gammagrafía y no creemos aporten ventajas que lo justifiquen.

Según algunos cirujanos no se debe dudar, si es necesario, en realizar una tiroidectomía total y mantener luego al sujeto con terapia de suplencia, ya que esta no plantea ningún problema, mientras que si se hace necesaria una segunda intervención sí pueden surgir graves y peligrosas complicaciones o si se aplica radioyodo acabaremos al final con un hipotiroidismo, igual que si hubiesemos realizado la tiroidectomía total desde un principio (104). Sin embargo la mayoría de los autores no están de acuerdo con este punto de vista y no creen justificado el realizar una tiroidectomía total para impedir la recidiva del hipertiroidismo (273).

Lógicamente todo el mundo coincide en que esta técnica debe llevarse a cabo respetando ambos nervios recurrentes o laríngeos inferiores y todas las glándulas paratiroides que seamos capaces de identificar. En cuanto a la mejor forma de conservar los laríngeos hay discrepancias y mientras unos opinan que es mejor "no verlo" para así no lesionarlo, otros creen que se deben identificar en ambos lados. Los primeros aducen que identificando los nervios se producen mayor número de parálisis pasajera, pero se ha comprobado que si el no identificarlo produce menos parálisis sí produce más lesiones "irreversibles" por sección. Ridell en 1970 encontró que en 1.451 identificaciones sólo hubo un 0.6% de parálisis permanentes, mientras que en 1.056 sin ver el nervio estas ascendieron al 2% (222). Por lo tanto nosotros siempre intentamos visualizar

e individualizar ambos recurrentes.

3.3.TECNICA QUIRURGICA:

Antes de hablar de la técnica propiamente dicha hay que mencionar unos mínimos cuidados preoperatorios que deben ser tenidos en cuenta ante todo acto quirúrgico.

Un punto importante es la visita del anestesista a la habitación del paciente, antes de ser llevado a quirófano. Su fin es establecer un clima de confianza para intentar aliviar el miedo y la ansiedad lógicos, del enfermo ante la operación, a parte de los datos de interés médico que el anestesista pueda obtener con esta visita. Otro punto es la medicación preoperatoria, pudiéndose combinar fármacos narcóticos y sedantes cuyas dosis variarán según cada paciente.

El enfermo debe ir a quirófano con el pelo recogido, desnudo y con la región anterior del cuello tratada con un antiséptico y cubierta por gasas estériles. Una vez el paciente en quirófano se le colocará en posición de Fowler con hiperextensión de la cabeza y elevación de los hombros mediante una almohada situada debajo de los mismos. La cabecera deberá elevarse unos 15 grados con el fin de disminuir la pérdida de sangre. A continuación se procederá a la aplicación de un antiséptico (tipo Merthiolate o Povidona yodada) sobre la piel, desde los labios hasta el tórax a nivel de las mamas y se colocará el campo con sábanas y paños estériles procurando siempre que sea amplio, adecuado y cómodo. Previamente el enfermo habrá sido anestesiado e

intubado.

Se procede a la incisión cutánea clásica en corbata de Kocher, habiendo marcado previamente la piel con hilo de seda a dos traveses de dedo por encima del yugulum, con lo que mejoraremos la estética posterior de la cicatriz. La incisión debe ser simétrica y amplia, debiéndonos proporcionar un campo suficientemente cómodo y espacioso para poder solventar cualquier complicación que surja a lo largo de la intervención.

La incisión deberá profundizar hasta tejido celular subcutáneo y músculo cutáneo, pues los consideraremos junto con la piel como un plano único que nos proporcionará un colgajo superior que disecaremos con disección roma y a punta de tijera hasta la punta de la escotadura del cartílago tiroides o incluso hasta el hioides, este plano de disección está situado justo por debajo del músculo cutáneo y se constituye por tejido areolar con lo que la disección es sencilla. El colgajo se fijará con puntos de Catgut a los paños situados en la cara del enfermo. De esta forma se expone la aponeurosis media del cuello y las venas yugulares anteriores que ligaremos con ligadura doble para evitar hemorragias posteriores.

A continuación se diseca un colgajo inferior con el fin de exponer el hueco supraesternal. En todas estas maniobras se debe evitar la utilización del bisturí eléctrico con lo que favoreceremos una mejor cicatrización posterior. Procederemos a la incisión de la fascia de los pretiroideos en la línea media, separando en primer lugar los músculos esternohioides y a continuación los

esternotiroideos también por la línea media sin necesidad de seccionarlos. La incisión se hará desde el borde superior del cartílago tiroideo hasta la horquilla esternal. Generalmente hay una vena cervical transversa en la zona inferior de esta incisión que es necesario seccionar y ligar, para que no sangre en el campo quirúrgico. Estos músculos se despegan a su vez de la cápsula tiroidea con disección roma.

Algunos autores seccionan de manera sistemática los músculos pretiroideos transversalmente, nosotros no somos partidarios de esta técnica y en caso de realizarla se debe tener en cuenta el hacerlo lo más alto posible para conservar su inervación por el asa del nervio hipogloso. Uno de los riesgos de esta sección es que la cicatrización transversal de la sutura de estos músculos pueda crear adherencias y retracciones que incluyan al nervio recurrente o a las paratiroides, con las consiguientes alteraciones de la función de los mismos.

Posteriormente se colocará el separador de Gosset o cervicostato y se procederá a la movilización de la glándula para lo cual habrá que disecar, ligar y seccionar las venas tiroideas medias lo que facilitará la separación lateral de la vena yugular interna y de la carótida, con lo que podremos desplazar la glándula hacia arriba y afuera.

Acto seguido aislaremos la arteria tiroidea inferior, teniendo en cuenta sus múltiples variantes anatómicas, sabiendo que en general va horizontal y hacia la línea media. En este punto debemos extremar el cuidado con el nervio

recurrente ya que es el momento y sitio más peligroso donde podríamos seccionarlo involuntariamente. En la mayor parte de los casos se sitúa por detrás de la arteria y formando un ángulo de 90 grados con ella. La ligadura deberá ser siempre lo más lateral posible y del tronco principal, no de las ramas, con lo que evitaremos complicaciones.

Aquí deberemos intentar siempre visualizar y/o palpar el nervio recurrente a fin de evitarlo, teniendo siempre en cuenta las diversas variantes anatómicas en su recorrido, así si no es posible identificarlo, deberemos considerar la posibilidad de que haya un nervio laríngeo no recurrente.

Posteriormente movilizaremos el polo superior, teniendo en cuenta que en la enfermedad de Graves-Basedow no seccionaremos los vasos tiroideos superiores para mantener irrigados los polos superiores que vamos a conservar, en caso de no ser así procederemos a la disección, ligadura y sección de este pedículo vascular superior y a la movilización de dicho polo superior. En este punto deberemos tener cuidado tanto con el nervio laríngeo superior como con el inferior, respecto a este último podemos tomar como punto de referencia para evitarlo que penetra en la laringe siempre por debajo del cartílago tiroideo y con relación al laríngeo superior intentaremos ligar los vasos superiores (en caso de tener que hacerlo) lo más cerca posible de su entrada en la cápsula tiroidea, con lo que evitaremos incluirlo en la ligadura.

Durante los tiempos antes descritos deberemos identificar siempre las glándulas paratiroides, con el fin de respetarlas en el mayor número posible y

de no traumatizarlas innecesariamente, para lo cual haremos todas las maniobras a base de disectores y pinzas muy finas, no utilizando nunca torundas.

Debemos conocer perfectamente su situación anatómica más habitual, estando las paratiroides superiores en la unión del tercio superior y medio de la glándula en su cara posterior y las inferiores en las proximidades de la unión de la arteria tiroidea inferior y el nervio recurrente. Siempre que visualicemos y disequemos una glándula paratiroidea extremaremos nuestros cuidados a fin de conservar su vascularización íntegramente, en caso contrario procederemos a autotransplantarla a un músculo bien irrigado (esternocleidomastoideo o bíceps) después de haberla dividido en múltiples fragmentos diminutos.

A continuación se procede a la división del istmo, separándolo de la tráquea mediante una disección brusca con una pinza de Kocher, dividiéndolo entre dos pinzas.

Los ganglios linfáticos delfianos, el lóbulo piramidal (cuando existe) y los vasos sanguíneos pretraqueales son separados de la superficie anterior de la tráquea. Posteriormente se realizará la liberación posterior del lóbulo y la división del ligamento de Berry (une la parte posterior del tiroides a primero y segundo anillos traqueales), siendo este otro de los sitios cruciales donde extremar nuestro cuidado para no lesionar el nervio recurrente, pudiendo tomar como referencia que la penetración en la laringe del recurrente es por debajo del cuerno inferior del cartílago, fácilmente palpable a este nivel.

Una vez realizada la extirpación de la glándula en la cuantía necesaria según el caso, en la enfermedad de Graves-Basedow conservaremos, como ya hemos dicho aproximadamente un centímetro cúbico en ambos polos superiores, preservando lógicamente su irrigación mediante el pedículo vascular superior y practicando una sutura continua de la superficie de sección (nosotros usamos Vicril), procederemos posteriormente al cierre por planos previa revisión del campo quirúrgico y meticulosa hemostasia. Se dejará un drenaje tipo Penrose o Redon en el lecho quirúrgico. Los músculos pretiroideos se suturan con puntos separados, al igual que el músculo cutáneo. La piel se cierra con puntos interrumpidos de seda, de 5-0, o con sutura intradérmica con un monofilamento.

El tejido extirpado debe ser estudiado intraoperatoriamente, esto es durante la misma intervención, mediante corte y congelación por un histopatólogo, que nos dará un resultado provisional sobre la benignidad o malignidad de la pieza, con lo que decidiremos si debemos completar o no la tiroidectomía total en el mismo tiempo quirúrgico.

A modo de resumen, los sitios más importantes de posible lesión nerviosa son:

1. Nervio laríngeo externo, al ligar los vasos superiores.

2. Nervio recurrente:

- 2.1. Al hacer la lobectomía donde cruza el ligamento de Berry. Generalmente pasa por detrás de este pero en el 25% lo perfora y en el 10% a este nivel atraviesa el parénquima.

2.2. Al ligar la arteria tiroidea inferior.

2.3. Al ligar la vena tiroidea inferior (en el 10% el nervio tiene un trayecto anterolateral a la tráquea siendo fácil en estos casos pinzarlo y seccionarlo al ligar las venas).

3. Nervio laríngeo inferior no recurrente, al ligar la arteria tiroidea inferior.

Este nervio va del nervio neumogástrico cervical directamente a la laringe, es una variante rara.

4. Cadena simpática cervical, al ligar la arteria tiroidea inferior, si se liga esta muy lateralmente.

Si lesionamos un solo recurrente produciremos una parálisis de la cuerda vocal homolateral, siendo compensado por la cuerda contralateral produciéndose un cambio mínimo en la calidad de la voz que pasará desapercibido. Si la lesión es bilateral se traducirá en estridor y obstrucción laríngea debido a la aducción de ambas cuerdas vocales con cierre de la apertura glótica, en esta situación puede ser necesario practicar una traqueostomía para asegurar una vía aérea adecuada.

Si se lesiona el nervio laríngeo superior que inerva el músculo cricotiroides se pueden producir cambios sutiles en la calidad de la voz, si la lesión es bilateral la voz se hace ronca y monótona. Si lesionamos la cadena simpática cervical se producirá un síndrome de Horner.

3.4.POSTOPERATORIO:

Una vez finalizada la intervención, el paciente deberá pasar a la UVI,

manteniéndolo en reposo absoluto y prestándole especial atención a la permeabilidad de las vías aéreas así como a la posible presentación de hemorragias, para lo que examinaremos repetidamente la cura. Debemos tener en cuenta que una hemorragia abundante puede aumentar el volumen del cuello y producir asfixia por compresión traqueal, aún sin mancharse la cura.

Los hematomas se deben evacuar inmediatamente, así como asegurar la hemostasia (la traqueostomía sólo se realizará en casos excepcionales). Las constantes deberán vigilarse cada tres horas teniendo siempre en cuenta la posibilidad de presentarse una crisis tireotóxica. Siendo también rutinaria la medición de la calcemia.

En la pauta de tratamiento a seguir se deben incluir:

- Soluciones hidrocarbonadas hipertónicas. Calculando el balance de entradas y salidas. Las pérdidas insensibles pueden llegar en estos sujetos hasta 1.500 ml. al día, debido al hipermetabolismo, la hipertermia o la hiperventilación.
- Betabloqueantes. Como ya comentamos en la preparación preoperatoria su administración debe continuarse unos siete días después de la intervención, hasta que el sujeto esté eutiroideo, ya que este es el tiempo que dura la actividad de la T_4 que se encontraba en sangre. Se administrará por vía oral, reservando la parenteral sólo para las crisis tireotóxicas.
- Tónicos cardiacos, vitaminoterapia, protectores y desintoxicantes hepáticos y sedantes.

El enfermo pasará a su habitación entre las 24 y 48 horas, una vez consideremos pasado el peligro tanto de crisis tireotóxica como de estridor laríngeo. El drenaje se retirará al tercer día, excepto cuando siga drenando, y retiraremos los puntos al quinto o sexto día , pudiendo pasar el paciente a tratamiento ambulatorio dirigido, es decir regresando a su domicilio.

* * *

PELIGROS DE LA CIRUGIA TIROIDEA

Además de la alteración funcional que como es lógico tiene lugar después de toda intervención sobre el tiroides y que es nuestro objetivo para intentar llevar al sujeto a la normofunción corrigiendo su hipertiroidismo y de la cual hablaremos a la hora de valorar los resultados del tratamiento quirúrgico en esta tesis, debemos considerar que, a pesar de todos los avances tanto en técnica quirúrgica, como anestésicos, las intervenciones quirúrgicas sobre el tiroides encierran una serie de peligros, determinados en gran parte por sus relaciones anatómicas, y en otra por su propio funcionalismo y patología.

De esta forma en cualquier intervención tiroidea, nos podemos encontrar ante una de las siguientes complicaciones:

1. EMBOLIA GASEOSA:

Se debe a la penetración de aire en una vena abierta y mantenida en dicha situación por acción de la musculatura del cuello, sobre todo el platismo colli.

Se presenta con un sonido característico, sibilante, que se acompaña de agitación y palidez del enfermo, con pulso arrítmico y pudiendo sobrevenir de manera súbita la muerte del enfermo. Es relativamente fácil evitarla, seccionando los vasos solamente cuando los tengamos ligados a ambos lados y procediendo en todo momento con la máxima meticulosidad (46). Esta complicación es infrecuente, más bien excepcional.

2.COLAPSO TRAQUEAL:

La tráquea, sobre todo si es malácica, puede colapsarse ya durante la luxación del bocio, ya una vez terminada la intervención en el momento de extubar al paciente, siendo esta última posibilidad la más frecuente.

La traqueotomía se llevará a cabo antes de suturar la herida quirúrgica, para mantener permeable la luz traqueal con la cánula, cuando la tráquea se colapsa debido a una malacia genuina después de retirar la intubación o cuando se mantiene una estenosis de la luz por una rigidez fija de las paredes por calcificación de los cartílagos, aún después de extirpar el bocio compresor.

Fuchsig (91) comenta un mecanismo de producción diferente, así si en una intervención anterior no se respetó la adventicia traqueal, se produce una estenosis cicatricial de la tráquea, incluso con desaparición de los cartílagos. Debemos de cuidar mucho no denudar bruscamente la pared anterior de la tráquea en la resección de un tiroides, pues una estenosis cicatricial es muy difícil de corregir.

3.ENFISEMA MEDIASTINICO:

Se puede presentar en los grandes bocios endotorácicos (27), en donde la pleura puede sufrir traumatismos durante las maniobras bruscas de extirpación del mismo.

De todas maneras su presentación es rara, si bien el peligro que conlleva es grande, por lo que se debe comprobar después de luxar un tiroides

retroesternal, vertiendo suero caliente en la cavidad o lecho que queda tras su extirpación.

4. HEMORRAGIA:

No deben presentarse si la técnica se ha realizado correctamente y las ligaduras se han efectuado con seguridad. Pero si la hemostasia no ha sido cuidadosa o los vasos eran múltiples, pequeños y frágiles, donde las ligaduras han podido ceder con esfuerzos como tos y deglución, puede presentarse esta complicación.

Dan lugar a hematomas que por compresión pueden incluso provocar la asfixia. No se da con frecuencia, siendo además su profilaxis muy sencilla.

5. LESION DEL NERVIO RECURRENTE:

Es uno de los argumentos más utilizados en contra del tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Graves-Basedow, (Crile, 1978) (56), si bien su presentación no excede en la mayoría de las estadísticas de un 1%-2% (menos de 1% en manos de un cirujano experto en este tipo de intervención), y sólo los más pesimistas hablan de hasta un 4%. Siendo cierto que este peligro aumenta cuando se trata de una recidiva o de un carcinoma asociado, llegando a un 7% (Abbes, 1974) (1).

La lesión puede ser transitoria (paresia) o permanente, dándose estas últimas sólo en un 0.8%.

Algunos cirujanos de la escuela clásica preferían utilizar la anestesia local en las intervenciones sobre tiroides, tal era el miedo que tenían al laríngeo inferior, para así poder controlar inmediatamente cualquier traumatismo sobre él mediante el diálogo con el paciente (46).

La lesión puede ser simplemente una paresia unilateral que por lo general pasan desapercibidas ya que se produce una hiperabducción compensadora de la cuerda sana (222) manteniéndose la voz normal. Suele recuperarse espontáneamente durante los seis meses siguientes a la intervención.

La parálisis permanente de una sola cuerda no suele requerir tratamiento (81), pero sí da lugar a ronquera y pérdida glótica de aire, puede controlarse con inyecciones de Teflón en la cuerda paralizada (13).

La parálisis bilateral conduce a la abducción de ambas cuerdas vocales que obstruyen la vía aérea y obligan a realizar una traqueotomía. Esta complicación es sumamente rara, encontrándola Colcock y King (50) solamente en una de 30.000 intervenciones de tiroides, siendo además una reintervención en un bocio retroesternal.

La reconstrucción del nervio no ha dado buenos resultados, si bien las técnicas actuales de microcirugía pueden cambiar el panorama. Si al cabo de un año de traqueotomía permanente por lesión bilateral, no se obtiene ninguna recuperación funcional, está indicada una aritenoidectomía intra o extralaríngea para agrandar la vía aérea (77).

El nervio laríngeo superior puede lesionarse y pasar desapercibido, manifestándose sólomente después del empleo prolongado de la voz por pérdida de tono de la misma.

Los sitios de mayor posibilidad de lesionar estos nervios así como la técnica que se debe realizar para no hacelo ya se han descrito en el apartado de técnica quirúrgica. Nosotros seguimos las recomendaciones de Reynier (219) de buscar y disecar el nervio antes de extirpar la cápsula posterior tiroidea. No habiendo tenido, hasta este momento, en nuestra experiencia ningún problema de lesión recurrencial permanente.

6.HIPOCALCEMIA Y TETANIA:

Se debe a la extirpación o lesión de las paratiroides. Siendo la tetania muy rara, gracias al esfuerzo de los cirujanos para reconocer estas glándulas, respetándolas y conservando meticulosamente su irrigación. Algo más frecuentes son las insuficiencias paratiroides más o menos permanentes debidas al traumatismo involuntario sobre las paratiroides o su aporte vascular, que toda intervención de tiroides conlleva (46).

Se presenta únicamente en un 2% de los casos, siendo transitoria en la mitad de ellos. Debemos tener en cuenta situaciones de hipocalcemias transitorias no achacables a la lesión paratiroidea sino que debido a la osteoporosis que tiene lugar en la enfermedad de Graves-Basedow después de la intervención se produce un paso rápido de calcio de la sangre a los huesos (donde se deposita), ocurriendo lógicamente una hipocalcemia transitoria que

la mayoría de las veces se atribuye a hipoparatiroidismo, no siendo así. El papel de la calcitonina en este mecanismo no está bien determinado.

La hipocalcemia se manifiesta durante la primera semana, mostrando el paciente ansiedad excesiva o depresión, parestesias en dedos de las manos y pies o alrededor de la boca y signo de Chvostek positivo (16).

El tratamiento se iniciará antes de que aparezca el signo de Trousseau, pues este se presenta cuando la hipocalcemia ya es grave, administrando gluconato cálcico intravenoso (10 ml. de solución al 10%, 2 o 3 veces en las primeras 24 horas), posteriormente se pasa a vía oral ajustando la dosis según la calcemia y dándolo en forma de carbonato cálcico.

Si la hipocalcemia es moderada el tratamiento se mantendrá hasta que se normalice el calcio sérico. Si por el contrario es grave, probablemente se hará persistente, necesitando añadir al calcio oral (2-3 gr. por día) vitamina D (25.000 a 100.000 U/día) (215). Si se cronifica y no se trata, pueden producirse cataratas deterioro mental y psicosis.

Las formas transitorias, generalmente producidas por la sección o la ligadura de la arteria paratiroidea, se recuperan entre tres y seis meses, quizás por la hipertrofia y recuperación de las zonas dañadas. Por el contrario en ocasiones, la hipocalcemia no aparece hasta meses o años después de la intervención, posiblemente por atrofia progresiva glandular por isquemia.

Algunos autores recomiendan la ligadura y sección de los pedículos tiroideos superiores y del tronco arterial de la tiroidea inferior, sin respetar la vascularización paratiroidea, pero en estos casos aumenta al 3% la incidencia de hipocalcemias transitorias. Si bien Thompson (268), por el contrario, opina que se debe individualizar y respetar esta vascularización y así evitar las hipocalcemias transitorias, pero parece aumentar la posibilidad de lesionar el nervio recurrente, sobre todo derecho, en el cruce con la arteria tiroidea inferior. Nosotros somos partidarios, si nos es posible, de intentar respetar la propia vascularización de la glándula, pues en nuestra experiencia todavía no hemos lesionado ningún recurrente y si es imposible optamos por mantener la paratiroides junto con una cuña de tejido tiroideo, manteniéndola irrigada mediante la vascularización de la cápsula tiroidea y pequeños vasos traqueales.

En caso de desprenderla se debe fragmentar en multitud de diminutos trozos y autotransplantarla a un músculo bien irrigado (esternocleidomastoideo o biceps). Nosotros siempre utilizamos el primero por su fácil acceso en el mismo campo quirúrgico en el que trabajamos en ese momento.

No se deben utilizar colorantes intravenosos para identificar estas glándulas ya que producen trastornos importantes del ritmo cardiaco (229) aunque fueran muy útiles en experimentación animal.

La determinación de la calcemia se debe hacer rutinariamente tanto en el postoperatorio inmediato de cualquier intervención sobre el tiroides, como periódicamente en aquellos pacientes que hayan sufrido una hipocalcemia

transitoria.

7. CRISIS TIREOTOXICA:

Aunque este cuadro lo hemos incluido en el capítulo de *Peligros de la cirugía tiroidea* puede sobrevenir también en otras ocasiones, así por ejemplo tras cirugía extratiroidea (apendicectomía), traumatismos, sondajes, emociones, infecciones, enfermedades comunes, así como después de la administración tanto de yodo como de radioyodo.

Sin duda alguna es de todos los riesgos descritos el más temido por el cirujano ante cualquier intervención sobre un tiroides hiperfuncional. Habiendo sido la casusa del descrédito de la estrumectomía en la enfermedad de Graves-Basedow al comienzo de este siglo, cuando se realizaba sin la preparación preoperatorria ya comentada.

La crisis tireotóxica o tormenta tiroidea, es muy poco frecuente, pero muy grave y amenaza la vida del sujeto, produciéndose una agravación e intensificación de todos los signos y síntomas de la tirotoxicosis.

Parece lógico pensar que la tormenta tiroidea se debe a un extraordinario aumento de las hormonas tiroideas circulantes, como pasaría en el traumatismo glandular durante la intervención quirúrgica, pero los estudios realizados al respecto no han demostrado este aumento durante la crisis. También se ha propuesto que sea debida a un aumento intenso de la sensibilidad ante una hipersecreción de catecolaminas, lo que explicaría las espectaculares mejorías

que se producen con los betabloqueantes.

La sintomatología se caracteriza por un comienzo súbito y repentino. Si se produce tras una intervención quirúrgica y en particular tiroidectomía subtotal, los primeros síntomas aparecen entre las doce y treinta y seis horas, mientras que si se ha administrado radioyodo es entre el octavo y duodécimo días.

Se anuncia por una elevación de la temperatura, que llega rápidamente a 38.5° - 39° , la piel está seca, brillante y la mirada congestiva. Frente y manos se cubren de sudor abundante. El enfermo está agitado, no se puede quedar quieto, con gran irritabilidad, palabras abundantes, delirio, alucinaciones visuales y auditivas, expresando la mirada una ansiedad profunda. Igualmente puede haber náuseas, vómitos y diarreas, así como temblor marcado, hiperreflexia e insomnio.

El pulso está considerablemente acelerado (150-200 p.m.). Los latidos son violentos, pudiendo llegar a percibir un soplo sistólico de insuficiencia funcional. La arritmia por fibrilación es frecuente en este estado y se acompaña de disnea por congestión de las bases.

El hígado se percute por debajo del reborde costal, siendo muy sensible a la presión. A veces puede haber ictericia franca.

Este estado puede durar horas o días (2-3 máximo), pasando

posteriormente a un cuadro de agitación aguda e hipertermia (40° - 41°), la adinamia es total, la deglución es imposible, la deshidratación intensa, entrando en el coma tireotóxico terminal que puede precederse de convulsiones. Evidentemente dejada a su evolución lleva a la muerte.

En la actualidad lo más frecuente es un cuadro leve con apatía, postración intensa y ligera elevación de la temperatura, debido a urgencias quirúrgicas o alguna complicación médica, generalmente sepsis.

El diagnóstico de la crisis es y debe ser inmediato, no debiendo esperar confirmación analítica alguna para comenzar el tratamiento.

CUADRO XII

SINTOMATOLOGIA EN LA CRISIS TIREOTOXICA

- | | |
|--|--|
| - Antecedentes de tiroidopatía o evidencia de la misma (bocio, exoftalmos, etc.) | - Temblor generalizado |
| - Agitación, irritabilidad, inestabilidad emocional | - Hiperpirexia |
| - Taquicardia | - Hiperreflexia |
| - Fibrilación auricular | - Edema pulmonar |
| - Insuficiencia cardiaca | - Vómitos y diarreas |
| - Piel caliente y enrojecida | - Colapso cardiovascular |
| - Sudoración abundante | - Alteraciones psicóticas |
| | - Delirio, alucinaciones, obnubilación |
| | - Coma |

7.1. TRATAMIENTO:

Al ser la mortalidad muy elevada, el tratamiento debe ser enérgico y precoz. Si bien la mejor profilaxis consiste en seguir la preparación preoperatoria indicada de forma adecuada, completa y meticulosa.

Los objetivos del tratamiento de la crisis tireotóxica son:

7.1.1. Suspender la síntesis y liberación de hormonas tiroideas.

7.1.2. Inhibir periféricamente los efectos de las catecolaminas.

7.1.3. Tratamiento sintomático.

7.1.1. Para conseguir suspender la producción de hormonas tiroideas se utiliza el yodo por vía oral ya sea en forma de Lugol, administrando de 10 a 20 gotas cada 8 horas, o 60 mg. de yoduro potásico. Puede utilizarse también la vía endovenosa, poniendo 1 o 2 ampollas de endoiódina cada 6 horas.

Al mismo tiempo se recomienda administrar dosis altas de tiocarbamidas mediante sonda nasogástrica, previa pulverización de los comprimidos, administrando entre 600 a 1.200 mg. de propiltiouracilo como dosis inicial y luego 200 mg. cada 8 horas o 90 a 180 mg. de carbimazol o metimazol diarios.

Hay autores que consideran innecesarias tanto la utilización de yoduros como de tiocarbamidas en la tormenta tireotóxica, ya que según ellos esta remite espontáneamente en pocos días y estos fármacos tardan incluso semanas en hacer efecto, siendo para ellos la principal causa de la crisis el aumento marcado del efecto beta-adrenérgico sólo recomiendan la utilización de los

fármacos antagonistas de este (107).

7.1.2. Lo más efectivo para inhibir el efecto periférico de las catecolaminas es la utilización del propanolol ya sea por vía oral (80 mg. o más cada 4 horas) o endovenosa (1 a 5 mg.). Este fármaco es sumamente eficaz haciendo desaparecer la taquicardia y la fiebre y resolviendo el coma en pocas horas (Parson, 1967; Das, 1969) (62). La vía intravenosa debe utilizarse bajo monitorización electrocardiográfica.

Actualmente no se utilizan por lo general ni la guanetidina, por ser demasiado lento su efecto, ni la reserpina. Si bien esta última podría usarse en los enfermos muy agitados, por su acción como sedante central, aunque puede producir hipotensiones severas.

7.1.3. Como tratamiento de apoyo se utilizarán:

- Enfriamiento del paciente por métodos físicos (bolsas de hielo, mantas hipotérmicas, etc.).
- Oxígeno.
- Tratamiento de la deshidratación.
- Soluciones glucosadas y/o glucosadas hipertónicas.
- Hidrocortisona a dosis de 200 a 600 mg./día (generalmente 100 mg. cada 6-8 horas), pues además de hacer descender rápidamente la T_3 , parece ser que estas crisis se acompañan de insuficiencia corticosuprarrenal, descendiendo la mortalidad con su administración.
- Si hay insuficiencia cardíaca se digitalizará al paciente.

- Sedantes potentes.

Los salicilatos se hallan teóricamente contraindicados, aunque algunos autores los recomiendan para combatir la hipertermia, pues desplazan las hormonas tiroideas de sus proteínas fijadora, aumentando la concentración de hormonas libres.

Todo este complejo tratamiento puede fallar, ya que a pesar de bloquear síntesis, liberación y efectos de las hormonas, la tasa de estas puede continuar siendo alta, pues la vida media de la tiroxina es muy larga. En estas ocasiones hay autores que recomiendan la utilización de plasmaféresis basándose en la importante unión de las hormonas tiroideas con las proteínas plasmáticas. Se logran reducciones del 50%-60% de las hormonas circulantes con este método. Con este fin se han propuesto igualmente la utilización de diálisis peritoneal o exanguíneo transfusiones, sin mejorar los resultados.

* * *

PROBLEMAS TERAPEUTICOS ESPECIALES

1. EMBARAZO:

El tratamiento durante el embarazo de la enfermedad de Graves-Basedow, ya sea por haberlo diagnosticado anteriormente o por hacerlo durante el mismo, plantea un serio problema, donde la unanimidad de criterios no es absoluta.

Desde luego todo el mundo se halla de acuerdo en la contraindicación total de utilizar el yodo radiactivo durante este periodo, pues si después del primer trimestre de embarazo el tiroides fetal concentra el isótopo dañándose, durante estos tres primeros meses puede producir efectos adversos sobre los tejidos fetales.

En cuanto a la utilización de antitiroideos (tiocarbamidas) o cirugía las opiniones se encuentra divididas, teniendo defensores ambos tipos de tratamiento. Los defensores del uso de las tiocarbamidas aducen un menor riesgo de estas frente a la cirugía, ya que esta, según ellos puede originar complicaciones en la madre y anoxia fetal por la anestesia. Por el contrario los defensores de la cirugía argumentan que los antitiroideos atraviesan la placenta y llegan al feto, produciendo bocio e hipotiroidismo fetal.

Por lo general se recomienda que si se interviene quirúrgicamente a la embarazada hipertiroides se haga durante el segundo trimestre y por supuesto

con la preparación médica adecuada.

Los autores que utilizan el tratamiento con antitiroideos en estos enfermos usan todas dosis muy bajas, reduciéndolas al mínimo, para suprimir la hiperfunción materna sin hacerla desaparecer, es decir manteniendo las hormonas en los límites altos. Las dosis recomendadas son unos 300 mg. de propiltiouracilo como dosis de ataque y unos 50 a 150 mg./día de mantenimiento, siendo este el fármaco más apropiado. Las dosis de carbimazol o metimazol son de 15 mg. por lo general se asocia a este tratamiento la administración de T_3 o T_4 en dosis moderadas.

En el caso que la tirotoxicosis no responda a estas dosis de antitiroideos, la cirugía es la única alternativa. El propranolol se ha propuesto igualmente para el tratamiento del hipertiroidismo durante la gestación, pero debemos tener presente que puede comprometer el flujo sanguíneo placentario, provocar depresión respiratoria neonatal o hipoglucemias fetales.

Durante el puerperio la madre en tratamiento con antitiroideos de síntesis no debe lactar al hijo, ya que estos se secretan por la leche

2. RECIEN NACIDOS:

La enfermedad de Graves-Basedow neonatal, de la que ya hemos hablado, por lo general es leve y transitoria, pero si persiste se administra carbimazol cada ocho horas mediante sonda.

Por supuesto hay que tomar medidas de tipo general como son reposición de líquidos, oxígeno, corticoesteroides y disminuir la hipertermia (compresas frías). Algunos trabajos proponen además la utilización de propanolol y de yoduro potásico (una gota cada doce horas).

3.EXOFTALMOS:

El tratamiento de la oftalmopatía en la enfermedad de Graves-Basedow no es ni mucho menos satisfactorio, no conociéndose ninguno que sea plenamente adecuado. Por lo general suele ser leve y sólo en raras ocasiones se hace progresiva y maligna.

El exoftalmos leve o moderado puede remitir con el tratamiento de la tirotoxicosis, pero no es lo habitual en el maligno o severo, incluso pudiéndose agravar si se produce un hipotiroidismo.

Tanto la administración de hormonas tiroideas, como de yodo, como el eliminar la fuente de anticuerpos, es decir el tiroides mediante tiroidectomía seguida de radioyodo, como propusieron Catz y Müller, no han obtenido resultados ni siquiera aceptables. Incluso los intentos con tratamientos inmunosupresores (metotrexato, aziatropina, metronidazol) han fracasado.

En la actualidad el exoftalmos moderado se controla de forma conservadora con colirios de metilcelulosa o guanetidina al 1%, gafas oscuras, elevación nocturna de la cabeza y diuréticos (con lo que se mejora el edema

palpebral).

Para el exoftalmos maligno se han propuesto multitud de diferentes tratamientos entre los que se encuentran: glucocorticoides a grandes dosis para reducir el componente inflamatorio e infiltrativo (prednisona 120 mg./día), (Apers, 1975), irradiación orbital con alto voltaje (descrita por Donaldson) (70) con dosis de 2.000 Rads. repartidas en 10 dosis durante dos semanas, medidas de tipo general (colirios, vendas oculares, tarsorrafia, vaselinas) que alivian el dolor la sensación de quemadura y evitan la ulceración corneal o una queratitis por exposición.

Temporalmente se pueden intentar los escudos de condensación protectores o la tarsorrafia lateral, con lo que se acorta y estrecha la hendidura palpebral. Una vez pasada la fase activa pueden intentarse intervenciones quirúrgicas sobre la musculatura extraocular para corregir la diplopia, pues si la realizamos antes pueden tener lugar cambios progresivos de estos músculos, precisando una reintervención.

Por último y si nada de lo anterior proporciona buenos resultados, estando amenazada la capacidad visual del paciente se opta por la descompresión quirúrgica de la órbita. Habiendo varias técnicas para realizarla (técnicas de Naffzinger, de Hirsch, de Kroenlein, de Morán, etc.) parece la más eficaz la extirpación de la pared ósea lateral y si es preciso, con parte del músculo temporal. Este tipo de cirugía no debe emplearse en las fases iniciales debido a que en muchos casos se producen remisiones espontáneas (163).

La evaluación de los resultados de estos tratamientos es muy difícil, debido a las remisiones y exacerbaciones espontáneas de la enfermedad ocular, sobre todo en las formas leves.

* * *

NEOPLASIAS MALIGNAS EN LA ENFERMEDAD DE BASEDOW

Debemos tener siempre presente la posible asociación de una hiperplasia difusa hiperfuncional con una neoplasia maligna de tiroides, pues aunque se haya considerado rara esta asociación se nos puede presentar en cualquiera de nuestras intervenciones.

La frecuencia con que se produce una neoformación maligna tiroidea coincidiendo con un proceso hiperfuncional varía según diferentes autores:

Olen y Klinak	la encuentran en 1.9%
Werner	la encuentra en 2.5%
Pack, Warsen y Cole	la encuentran en 0.5%
Penderton, Coller y Clite	la encuentran en 1.75%
Tubi3n, San Rom3n y Herrera	la encuentran en 3.0%

Al parecer esta frecuencia va aumentando cuando se realizan estudios anatomo patol3gicos detallados de las piezas extirpadas. Igualmente se ha observado que la mayor3a se producen en enfermos que han recibido tratamiento con ¹³¹I.

Es por todo esto por lo que consideramos imprescindible el estudio anatomo patol3gico intraoperatorio en cualquier intervenci3n de enfermedad de Graves-Basedow al igual que lo realizamos en el resto de cirug3as sobre el tiroides.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

INTRAOPERATORIO Y POSTOUIRURGICO

Existen dos procedimientos para el estudio histológico: la biopsia rápida peroperatoria y la inclusión en parafina. El primer método, la biopsia rápida peroperatoria sólo presenta la ventaja de la rapidez diagnóstica, unos diez minutos aproximadamente. Contra esta rapidez se enfrentan una serie de dificultades que han de ser tenidas en cuenta en el momento de su valoración:

1. Se selecciona poco material (una o dos muestras) para que sea realmente rápida. Esto en ocasiones no es representativo de todo el tumor. También hay que tener en cuenta que la selección se realiza sobre un material sin fijar, poco resistente al corte. El estudio definitivo de la pieza (inclusión en parafina) se hace sobre un tejido fijado y por tanto endurecido, permitiendo el corte seriado para seleccionar todas aquellas porciones tisulares de diverso aspecto, en ocasiones realizándose gran cantidad de tomas para su estudio histológico.
2. La fijación de la pieza ya sea en criostato o en formol caliente (como se hace para el corte en congelación por CO₂) altera los tejidos dándoles gran fragilidad y distorsionando estructuras, difíciles de valorar en la observación microscópica. Más problemas plantea la existencia de depósitos cálcicos que no pueden ser extraídos previamente al corte, como se realiza en el estudio definitivo postquirúrgico.

3. El corte de la biopsia rápida ya de por sí solamente es representativo de aquellas zonas macroscópicamente más sospechosas, encierra grandes dificultades técnicas. Estas se minimizan en órganos sólidos homogéneos, alcanzando su máximo exponente en formaciones capsuladas, en donde la cápsula es de distinta consistencia a la estructura general del tejido adyacente. Siendo el límite entre la cápsula y el resto del tejido el más significativo de la valoración de fenómenos infiltrativos, se pierde su valor al ser esta la zona que más dificultosamente puede ser estudiada en la biopsia rápida.
4. Otra dificultad técnica del procedimiento intraoperatorio radica en el grosor del corte, que difícilmente es inferior a las diez micras de espesor, cuando una sección de parafina mide entre tres y seis micras. Tal grosor da el falso aspecto de sólido a una estructura folicular, que ya es en sí un dato muy positivo en la valoración de la benignidad o malignidad de una pieza.
5. El factor tiempo es fundamental, ya que la observación y valoración de los datos histológicos de forma detenida, se encuentran siempre enormemente condicionadas por la rapidez a la que el anatomopatólogo se haya sometido; debido a las limitaciones lógicas que impone el transcurrir del tiempo en quirófano tanto en el trauma quirúrgico como anestésico, a que el enfermo se encuentra sometido.

Observamos que no existen datos histológicos específicos en la valoración

entre la biopsia intraoperatoria y la definitiva por inclusión en parafina. Los criterios diagnósticos histológicos son los mismos, existiendo sólomente más limitaciones y dificultades en la biopsia rápida. Estas dificultades de orden técnico, impiden ser concluyentes en el diagnóstico rápido; muy especialmente condicionado a que este se realiza sobre una porción muy limitada del tejido (147).

Por todo lo anteriormente expuesto, el diagnóstico intraoperatorio ha de ser siempre emitido bajo uno de los siguientes términos:

- Maligno.
- Aparentemente benigno.
- No se puede dar diagnóstico hasta el estudio definitivo.

MALIGNO: Cuando la malignidad es suficientemente expresiva en las preparaciones realizadas (papilas, citología, pleomorfismo, infiltración capsular, etc.) el diagnóstico histológico intraoperatorio puede ser evidente de neoplasia maligna. No obstante, siempre existe el falso positivo por lo que el grado de certeza ha de ser variable según la experiencia del que emite el informe.

APARENTEMENTE BENIGNO: Este diagnóstico está supeditado a que únicamente se estudia una porción muy limitada, que nunca permite generalizar para toda una pieza quirúrgica. Por ello la benignidad sólo es aparente, aunque en los cortes realizados sea evidente.

NO SE PUEDE DIAGNOSTICAR: Este término nace de las limitaciones técnicas en este órgano. La incapacidad para ser valoradas unas secciones histológicas obligan a postponer el diagnóstico a la inclusión definitiva. Será en ese momento cuando los criterios histológicos tendrán su máxima fiabilidad.

CRITERIOS HISTOLOGICOS DE BENIGNIDAD Y MALIGNIDAD

El diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad se fundamenta en los siguientes puntos:

	<u>T. BENIGNOS</u>	<u>T. MALIGNOS</u>
CRECIMIENTO	EXPANSIVO	E X P A N S I V O INFILTRATIVO
CAPSULA	INTEGRA	INFILTRADA
VASOS	INTEGROS	INFILTRADOS
DIF. FOLICULAR	COMPLETA	INCOMPLETA
MORFO. CELULAR	ISOMORFICA	PLEOMORFICA
NUCLEOS	ISOMORFICOS	PLEOMORFICOS
	POLIPLOIDIAS	ESMERILADOS
MITOSIS	AUSENTES	FRECIENTES
	ESCASAS Y TIPICAS	POSIBLEMENTE ATIPICAS
NECROSIS Y HEMORRAGIAS	ESCASA	IMPORTANTE
DEPOSITOS	C A L C I C O S AMORFOS	CALCOFERITAS, AMILOIDE

1. FORMA DE CRECIMIENTO:

En los tumores benignos (adenomas, tumores mesenquimales) el crecimiento es de tipo expansivo, con buena encapsulación; los tumores malignos no suelen ser capsulados pero el carcinoma folicular frecuentemente asienta sobre una estructura adenomatosa con signos de infiltración capsular cuando se estudian un número suficiente de cortes histológicos.

2. VASCULARIZACION:

Los fenómenos de infiltración de vasos de pared muscular es patognomónico de tumor maligno, aunque en ocasiones, los adenomas muestran aspectos de infiltración subendotelial de los sinusoides, difíciles de valorar en los órganos endocrinos.

3.DIFERENCIACION FOLICULAR:

La inmadurez es un signo de malignidad difícil de valorar en el tiroides, pues los propios adenomas, pueden ser completamente sólidos sin áreas de diferenciación folicular. Es más significativo cuando no sólo no se encuentran folículos, sino que aparecen estructuras papilares.

4.MORFOLOGIA CELULAR:

El pleomorfismo siempre es un índice de malignidad, aunque es frecuente en los adenomas la presencia de un cierto grado de pleomorfismo citoplásmico y nuclear poliploidia que ha inducido la existencia del término Adenoma atípico. El franco pleomorfismo es un signo patognomónico de malignidad (tumores anaplásicos).

5.NUCLEOS:

Salvo la poliploidia que modifica la morfología nuclear, y no es signo de malignidad, la alteración de la relación nucleoplasmática es signo positivo de ello. Cobra especial valor la vesiculación del núcleo con imagen en "vidrio esmerilado".

6.NUMERO DE MITOSIS:

Las mitosis no están significativamente aumentadas en los carcinomas tiroideos. Ahora bien cuando se aprecia un aumento manifiesto puede ser expresivo de malignidad, más aún, si estas son anormales o atípicas (multipolares o asimétricas).

7.NECROSIS Y HEMORRAGIA:

Los cambios regresivos son poco frecuentes en las neoplasias benignas, cuyo lento crecimiento va adecuándose a la formación de neovascularización, aunque en relación a un gran tamaño es posible y aún frecuentes los cambios necróticos y hemorrágicos por trastornos vasculares. En los tumores malignos, cuyo crecimiento es rápido, es mayor la incidencia de insuficiencia vascular local y la aparición de fenómenos necróticos.

8.DEPOSITOS:

Los cambios necróticos condicionan la aparición de depósitos cálcicos amorfos o laminares de origen distrófico, así como de hemosiderina y hematoïdina con la consiguiente reacción macrofágica. En los tumores malignos, todos los depósitos suelen ser más prominentes debido a, como hemos dicho anteriormente, la mayor frecuencia en ellos de fenómenos de necrosis y hemorragias. Dos depósitos específicos: el calcio laminar o calcoferita y la amiloide cobran especial valor en el diagnóstico del carcinoma papilar y el carcinoma anaplásico (147).

* * *

HIPOTESIS DE TRABAJO

HIPOTESIS DE TRABAJO

Para intentar resolver la controversia existente en el tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow en cuanto al uso de los antitiroideos, el radioyodo y la cirugía, creemos que debemos valorar la evolución funcional y clínica de los enfermos después de cada uno de los tratamientos en diferentes tiempos.

Pensamos que debido a que la alteración hiperfuncional tiroidea es la causante de las manifestaciones clínicas, viendo la evolución de los valores hormonales antes del inicio de los tratamientos y pasados uno, dos, tres, cuatro, etc., años; podremos comprobar el tiempo en que por un lado los antitiroideos son eficaces o bien ya no van a resultarlo por más que insistamos en utilizarlos. Así como la eficacia de los otros dos tratamientos de que disponemos, su rapidez de actuación y su evolución a lo largo del tiempo.

Así los objetivos concretos que nos planteamos demostrar son:

1. Los pacientes tratados con antitiroideos que no han remitido funcionalmente entre el primero y el segundo año de tratamiento no lo harán a más largo plazo, por lo que deberemos cambiar a otro tipo de tratamiento.
2. El segundo escalón terapéutico deberá ser la cirugía (excepto en los pacientes en que esté contraindicada) debido a su rápido control funcional y mejoría clínica, a su escasa proporción de complicaciones y

al fácil y estable control que en el caso de quedar hipofuncionantes se lleva a cabo en estos enfermos con terapia de suplencia.

3. El control funcional y clínico de los pacientes tratados con radioyodo es mucho más difícil, tardando más tiempo en normalizarse la función tiroidea, años en ocasiones, precisando un seguimiento frecuente y terminando a largo plazo en hipofunciones mucho más difíciles de controlar que las secundarias a la tiroidectomía subtotal.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

Para la realización de esta Tesis hemos revisado más de 500 historias de enfermos hipertiroides, habiendo utilizado finalmente 130 enfermos cuyos criterios de selección han sido únicamente:

- Estar diagnosticados de enfermedad de Graves-Basedow, bien clínicamente y por los estudios de laboratorio y gammagráficos, principalmente, o bien, en los pacientes operados, por el estudio histopatológico.
- Disponer de los datos hormonales (T_3 , T_4 , TSH y T_4L) y de los datos clínicos en cuanto a historia, tratamientos seguidos, dosis utilizadas, tiempos, etc.
- Tener una evolución mínima de un año, para poder evaluar el tratamiento.

Todos los pacientes cuyas historias estaban incompletas, sin los datos hormonales requeridos, con evoluciones inferiores a un año, sin las dosis o tiempos de los tratamientos, fueron rechazadas. Ya que nuestro trabajo ha ido encaminado al estudio de los resultados, tanto funcionales como clínicos, que los diferentes tratamientos y combinaciones de tratamientos han proporcionado a los enfermos de hipertiroidismo tóxico difuso.

Los enfermos procedían bien del Servicio de Cirugía II del Hospital del Aire de Madrid, donde hemos realizado la Tesis, y donde se operaron los enfermos en los que se optó por el tratamiento quirúrgico, bien del Servicio de

Endocrinología y Nutrición de ese mismo Hospital, los tratados con antitiroideos o del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Gomez Ulla, los tratados mediante yodo radiactivo.

Para realizar el estudio estadístico de los datos hemos dividido los enfermos en seis grupos según el tratamiento o tratamientos a que fueron sometidos, pero esto lo hemos realizado posteriormente a la clasificación de los mismos, por lo que las historias irán numeradas del 1 al 130 correlativamente, sin estar agrupadas inicialmente bajo ningún criterio y sin seguir un orden determinado sino únicamente el cronológico en cuanto a la obtención de los datos, será en el análisis estadístico donde explicaremos cómo y por qué hemos hecho la división.

Así pues todos los enfermos fueron etiquetados funcionalmente como hiperfuncionantes y morfológicamente como hiperplasias difusas, correspondiendo por tanto todos ellos a enfermedad de Graves-Basedow, como ya hemos dicho. Para su estudio hemos normalizado toda la información tanto clínica como isotópica, de la siguiente forma en todos los casos:

DATOS CLINICOS:

- * Nombre
- * Edad
- * Sexo
- * Naturaleza y residencia
- * Motivo de consulta
- * Tiempo en consultar
- * Medicación previa

EXPLORACION

- * Inspección local
- * Palpación local
- * Mirada brillante
- * Signo oculares: Dalrymple
Stellwag
VonGraefe
etc.
- * Piel: Caliente
Húmeda
Suave
Fría
Aspera
Vitíligo
- * Temperatura
- * Intolerancia al calor
- * Sudoración profusa
- * Temblor
- * Alteraciones menstruales
- * Pérdida de peso
- * Fatiga o debilidad
- * Dolor faríngeo
- * Diarrea-estreñimiento
- * Psiquismo: Nerviosismo

- Agitación
- Irritabilidad
- Taquilalia
- * Palpitaciones
- * Pulso: Rítmico
- Arrítmico
- Tensión arterial
- Taquicardia
- * Reflejos (reflexogr. aquileo)
- * Analítica: Colesterol
- Calcio
- Fósforo
- * Metabolismo
- * Radiología
- * Estudio O.R.L.

DATOS ISOTOPICOS:

- * Curva de captación
- * Gammagrafía:
 - Tamaño
 - Localización
 - Desplazamiento
- * T_3
- * T_4
- * TSH
- * T_4L
- * Anticuerpos antitiroideos
- * TBG
- * T_g
- * Estimulación con TRH
- * Frenación con T_3 (Werner)

<u>Nº</u>	<u>ENFERMO</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>TRATAMIENTOS</u>	<u>Tº EVOLUCION</u>
1	E O G	H	38 a	AT + Q	18 años
2	N D F	H	61 a	AT	13 a 6 m + 4 a
3	M A L H	H	52 a	AT	8 a 1 m
4	P N M	H	62 a	AT	7 a 5 m
5	M J C	H	64 a	AT	11 a 4 m + 9 a
6	M L M B	H	52 a	AT + RI	11 a 6 m
7	J G M	H	48 a	AT	4 a 10 m
8	E L V	H	37 a	AT	10 a
9	M L C E	H	40 a	AT	8 a
10	F F G	H	46 a	AT + RI	9 a 4 m
11	M A S	H	55 a	AT + RI	1 a 6 m
12	M L H V	H	58 a	AT	1 a 6 m
13	M J V G	H	17 a	AT	1 a
14	C O B	H	52 a	AT	8 a
15	C Z G	H	60 a	AT	8 a
16	R S B	V	63 a	AT	1 a 6 m
17	R S P	H	59 a	AT + Q	4 a + 20 a
18	M M A	V	53 a	AT + RI	6 a 8 m

<u>Nº</u>	<u>ENFERMO</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>TRATAMIENTOS</u>	<u>Tº EVOLUCION</u>
19	E F T	H	50 a	AT + Q	21 a
20	M L H T	H	27 a	AT + Q	8 a 6 m
21	E T L	H	54 a	AT + Q	8 a
22	M L S B	H	24 a	AT + Q + RI	4 a 6 m
23	C F M	H	30 a	AT + Q + RI	9 a 3 m
24	M C R P	H	28 a	AT + Q + RI	3 a
25	M C M	H	49 a	Q	3 a
26	M J M D	H	34 a	AT + Q	9 a 10 m
27	A C P	H	59 a	AT + Q	8 a 6 m
28	A M M	H	23 a	AT + Q	2 a
29	E A H	H	31 a	AT + Q	1 a 9 m
30	C M M	H	43 a	AT + Q	8 a 6 m
31	D C D	H	27 a	Q	5 a 6 m
32	J T C	H	50 a	AT + Q	8 a
33	R G A	H	25 a	AT + Q	1 a 6 m
34	L R G	H	48 a	AT + Q	1 a 6 m
35	P O R	H	21 a	AT + Q	1 a + 2½ a
36	C H H	H	50 a	AT + RI	17 a + 8 a

Nº	ENFERMO	SEXO	EDAD	TRATAMIENTOS	Tº EVOLUCION
37	C M A	H	70 a	AT + RI	15 a 2 m + 7 a
38	I C B	H	51 a	AT + RI	16 a
39	M I F	H	34 a	AT + RI	15 a
40	B P A	H	70 a	AT + RI	8 a
41	A C A R	H	31 a	AT + RI	14 a 6 m + 2 a
42	M D C	H	52 a	RI	5 a
43	J T A	H	48 a	AT + RI	4 a
44	M J G	H	50 a	AT + RI	3 a 8 m
45	C A M	H	67 a	AT + RI	3 a 6 m
46	C B D	H	52 a	RI	9 a 8 m
47	M S P	H	71 a	AT + RI	9 a 10 m
48	C V M	H	40 a	AT + RI	3 a
49	H M M	H	24 a	AT + RI	4 a
50	E M B	H	64 a	AT + RI	5 a
51	R H G	H	63 a	AT + RI	1 a 3 m
52	N M J	H	68 a	RI	1 a
53	M J A	H	21 a	AT	1 a 8 m
54	S G F	H	34 a	AT + Q	2 a 6 m

<u>Nº</u>	<u>ENFERMO</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>TRATAMIENTOS</u>	<u>Tº EVOLUCION</u>
55	J M G	H	34 a	AT + Q	3 a 4 m
56	A S C	H	38 a	AT	3 a 6 m
57	M P G	H	38 a	AT + Q	5 a 8 m
58	C C T	H	35 a	Q	9 a 7 m
59	N P A	H	29 a	Q	1 a
60	H M F	H	14 a	AT + Q	3 a 6 m
61	A D R	V	40 a	Q	9 a 6 m
62	E V T	H	11 a	Q	4 a 2 m
63	A M H	H	14 a	AT + Q	2 a
64	N B P	H	24 a	AT + Q	15 a 6 m
65	R D C	H	53 a	AT + Q	4 a 6 m
66	A M M	H	23 a	AT + Q	2 a
67	C C A	H	43 a	AT + RI	19 a 3 m
68	M F M	H	41 a	RI	1 a
69	C F R	V	20 a	AT + RI	4 a 6 m
70	N F V	H	70 a	AT + RI	1 a 6 m + 15 a
71	J G R	H	40 a	AT + RI	13 a
72	E G M	H	35 a	AT + RI	7 a

<u>Nº</u>	<u>ENFERMO</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>TRATAMIENTOS</u>	<u>Tº EVOLUCION</u>
73	J L H R	V	51 a	AT + RI	2 a 8 m + 10 a
74	M J R	V	42 a	AT + RI	4 a 6 m
75	C M A	H	36 a	AT + RI	8 a 2 m
76	E M C	H	74 a	AT + RI	8 a 6 m
77	C M R	H	51 a	AT + RI	10 a
78	C M H	H	29 a	AT + RI	1 a 10 m
79	M M N	H	44 a	AT + RI	22 a 8 m
80	M P S	V	40 a	AT + RI	2 a
81	O R G	H	59 a	AT + RI	13 a
82	M D S P	H	29 a	AT + RI	3 a
83	J V R	H	41 a	AT + RI	7 a
84	M J B Z	H	19 a	AT + Q	4 a 6 m
85	T A A	V	38 a	AT	3 a
86	F B G	V	56 a	AT	4 a 2 m
87	B I I	H	41 a	AT + Q	15 a
88	M C R D	H	27 a	AT + Q	3 a
89	P R R	H	55 a	AT + Q	2 a 6 m
90	J V R	H	29 a	AT	6 a 6 m

<u>Nº</u>	<u>ENFERMO</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>TRATAMIENTOS</u>	<u>Tº EVOLUCION</u>
91	A M S	H	28 a	AT	1 a
92	M P M G	H	55 a	AT + Q	12 a 2 m
93	M C D G	H	24 a	AT + Q	12 a 7 m
94	A M V	V	38 a	RI + Q	2 a 9 m
95	D P P	H	45 a	AT + RI	19 a 3 m
96	T R S	H	43 a	AT + RI	3 a + 10 a
97	C R A	H	51 a	AT + RI	19 a
98	F B B	H	56 a	AT + RI	19 a
99	J M V I	V	53 a	AT + RI	10 a 6 m
100	M P H R	H	66 a	AT	5 a 8 m
101	M R A	H	51 a	AT	1 a 6 m
102	M B R	H	23 a	AT	1 a 6 m
103	M H C	V	55 a	AT + RI	2 a 7 m
104	J J J	V	57 a	AT + RI	11 a
105	M L V	H	43 a	AT	7 a 6 m
106	P M J	H	64 a	AT + RI	9 a 6 m
107	C M R	H	75 a	AT + RI	12 a
108	J U R	H	36 a	AT	3 a 8 m

<u>Nº</u>	<u>ENFERMO</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>TRATAMIENTOS</u>	<u>Tº EVOLUCION</u>
109	A D G	H	57 a	AT + RI	7 a 3 m
110	I M R	H	16 a	AT	7 a
111	M G D	H	38 a	AT	4 a 4 m
112	M J G N	H	34 a	AT	6 a
113	A G G	H	50 a	AT + RI + Q	1 a 6 m
114	D A S	H	67 a	AT + RI	4 a 6 m + 1 a
115	J B P	V	42 a	AT + RI	7 a
116	S C S	H	27 a	AT + RI	4 a
117	P C G	H	44 a	AT + RI	4 a 3 m
118	A D S	H	29 a	RI	6 a
119	A F J	H	36 a	AT + RI	7 a 8 m
120	P H L	H	13 a	AT + RI	12 a
121	A M H	H	51 a	RI	1 a
122	D O J	H	21 a	AT + RI	2 a 6 m
123	E P V	H	44 a	RI	2 a
124	L P S	H	41 a	AT + RI	8 a
125	L P A	H	53 a	AT + RI	5 a
126	L S H	H	49 a	RI	10 a

<u>Nº</u>	<u>ENFERMO</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>TRATAMIENTOS</u>	<u>Tº EVOLUCION</u>
127	A S A	H	43 a	AT + RI	2 a 10 m
128	I T M	V	56 a	RI	3 a
129	E V P	H	51 a	AT + RI	7 a
130	R D D	H	46 a	AT + RI	4 a

METODOS Y TECNICAS

Describiremos en este capítulo los métodos y técnicas utilizados en los 130 enfermos estudiados para la realización de esta Tesis. En primer lugar haremos una revisión de la técnicas mediante las cuales se han obtenido los parámetros analíticos estudiados, fundamentalmente los hormonales (T_3 , T_4 , TSH y T_4L) en los que basaremos nuestros resultados así como otros datos que aparecen en las tablas de resultados como son anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina, antimicrosomales y TSI), colesterol, calcio, etc. También describiremos las pautas de tratamiento y las técnicas utilizadas en las que fundamentamos la comparación del estudio. Y por último haremos lo propio con el análisis estadístico de los datos, cómo y con qué técnicas se ha realizado.

1. METODOS Y TECNICAS ANALITICAS:

Hemos realizado en todos los enfermos determinaciones de T_3 , T_4 y TSH, así como de la T_4L a partir del momento en que se dispuso de la técnica correspondiente para su cuantificación en el laboratorio del Hospital. Debemos recordar que tenemos varios enfermos (concretamente seis) que sobrepasan los veinte años de seguimiento, por lo que es fácil de comprender que por aquel entonces no se disponía de determinadas técnicas analíticas como la de la T_4L . En el mismo caso nos encontramos con los anticuerpos antitiroideos, si bien hemos realizado determinaciones de anticuerpos antitiroglobulina sistemáticamente y de Ac TMS y TSI a partir de su estandarización en la clínica.

En todos los enfermos quirúrgicos se han realizado controles preoperatorios, postoperatorios y evolutivos de calcio, para comprobar si se producía alteración cálcica (transitorias o persistentes) como consecuencia de agresión sobre las paratiroides por el trauma quirúrgico. Pudiendo evaluar de esta forma una de las objeciones más utilizadas contra la cirugía en estos enfermos. También se han realizado determinaciones analíticas de otros parámetros para comprobar su interés en el seguimiento evolutivo de la enfermedad de Graves, como ha sido el colesterol, reflejándolo en las tablas de resultados.

1.1. DETERMINACIONES HORMONALES:

La técnica utilizada ha sido el radioinmunoanálisis (RIA).

La determinación de las concentraciones en los líquidos biológicos de ciertos compuestos (hormonas, drogas, vitaminas, etc.) sólo ha podido llevarse a cabo a partir de finales de los años setenta (Miralles) (178). La razón estribaba en que las pequeñas concentraciones en que se encontraban escapaban a los métodos clásicos analíticos que habían intentado sin éxito su medición; siendo a raíz de los trabajos de Ekins y Newman en 1970 (79) con la tiroxina, cuando se da un impulso espectacular a las técnicas de radioinmunoanálisis.

La base de este método descansa en el concepto de la distribución que alcanza una sustancia que pretendemos medir, al reaccionar específicamente con otra receptora de capacidad limitada y que se satura de acuerdo con la

cantidad presente en el sistema de sustancia que queremos determinar.

1.1.1. Protocolo para el RIA de T_3 :

Se utilizó un kit estandar que no requería la previa extracción de la muestra, ni cromatografía.

El test se basa en: una muestra que contiene una cantidad desconocida de la sustancia a analizar en el ensayo se añade a una cantidad estandar marcada radiactivamente del mismo derivado. Los antígenos marcados y no marcados pueden competir por un limitado número de uniones de alta afinidad del anticuerpo. La cantidad de antígeno radiactivo en el complejo antígeno-anticuerpo es inversamente proporcional a la cantidad de antígeno sin marcar en la mezcla de reacción. Después de decantar el antígeno libre, se mide la radiactividad residual y se calcula la concentración actual con la ayuda de una curva estandar que se basa en cantidades conocidas del antígeno analizado sin marcar en paralelo con las desconocidas.

En el kit utilizado se aplica la tecnología de tubo recubierto. Las muestras de suero y la T_3 marcada con ^{125}I se añaden a los tubos recubiertos con un anticuerpo policlonal T_3 . Después de una breve incubación se decantan los tubos. Se mide entonces su radiactividad con un contador gamma. Se utiliza una curva estandar que se obtiene por el cálculo de las uniones de seis sueros estandar como un porcentaje de la máxima unión posible y trazando esta en una escala semilogarítmica. Usando dicha curva estandar los valores de T_3 pueden leerse directamente para cada muestra sobre la base de la cantidad de

radiactividad en el tubo. Los datos pueden ser transformados matemáticamente para adecuarlos con el fin de poder ser analizados rápidamente por un programa informático apropiado.

Así pues la T_3 se determinó directamente en el suero del paciente, el Kit viene preparado con ANS (ácido sulfónico 8 anilino 1 naftaleno) y con barbital para bloquear la interacción de la hormona con las proteínas del suero.

Las muestras del paciente fueron utilizadas directamente sin desproteinización, siendo refrigeradas a 4°C en el momento de la extracción; guardándose congelados los sueros a -20°C , cuando no se iban a analizar en las 24 primeras horas. Fueron desechadas las muestras que se encontraban claramente hemolizadas y lipémicas.

Los valores medios normales de T_3 , publicados por numerosos investigadores, oscilan entre 80 y 200 ng/100 ml.(o ng%). Sin embargo, esta disparidad es debida al uso de diferentes metodologías, anticuerpos con especificidad y sensibilidad también diferentes, y diversas características demográficas de las poblaciones estudiadas.

Por consiguiente cada laboratorio clínico debe establecer su propio rango de valores, hipo, hiper y normotiroideos de T_3 .

Las cifras normales en nuestros estudios han sido:

$$T_3 = 0.50 \text{ a } 2.10 \text{ ng/ml.}$$

1.1.2. Protocolo para el RIA de T_4 :

De igual manera que para la T_3 , hemos utilizado en estas determinaciones de tiroxina un kit estandar. Siendo determinadas directamente en el suero de pacientes, utilizando ANS (ácido sulfónico 8 anilino 1 naftaleno) y barbital sódico para bloquear el enlace de la T_4 a la TBG (globulina enlazante de tiroxina).

El principio en que se basa el test para la T_4 es exactamente el mismo que el explicado para la T_3 . Únicamente varía en que los tubos recubiertos lo están con anticuerpos monoclonales primarios, siendo el resto del procedimiento igual.

La toma de muestras se realizó exactamente bajo la misma sistemática que con la T_3 .

Según diversos estudios los valores medios de T_4 en el suero oscilan entre 6.2-8.3 microgr%, aunque puede llegar en ocasiones de normalidad a cifras que oscilan entre 4-15 microgr.%, lo que nos lleva a la conclusión, lo mismo que para la T_3 , de que cada laboratorio debe establecer su propio rango de valor.

La cifra normalizada ha sido en nuestro estudio la siguiente:

$$T_4 = 45 \text{ a } 129 \text{ ng/ml.}$$

1.1.3. Protocolo para el RIA de TSH:

De la misma forma que en la determinación de T_3 y T_4 , hemos utilizado

para la determinación de niveles de TSH un kit estandar con sus ventajas de una gran sensibilidad, superior o mayor rapidez, sin ningún sacrificio en la especificidad, fiabilidad ni reproductibilidad.

El procedimiento del test se basa en los principios de un ensayo inmunoradiométrico no competitivo. Las muestras de suero junto con un excedente de anticuerpo monoclonal TSH marcado con ^{125}I se añaden a tubos recubiertos con otro anticuerpo monoclonal TSH. Después de mezclarlo y de incubarlo bien toda la noche a temperatura ambiente bien durante 2 horas a 37°C , los tubos se decantan y lavan. Se mide su radiactividad con un contador gamma y se sigue el procedimiento de forma idéntica a lo explicado anteriormente.

A la hora de practicar la toma de muestras hemos seguido la misma norma que con la T_3 y T_4 .

Para la interpretación de los resultados, como en los dos casos anteriores, es recomendable que cada laboratorio estandarice su rango normal, para evitar posibles variaciones de tipo demográfico.

La cifra estandar de nuestro laboratorio es la siguiente:

$\text{TSH} = 0.1 \text{ a } 4.5 \text{ micro Unidades/ml.}$

1.1.4. Protocolo para el RIA de T_4L :

Hemos utilizado la determinación mediante RIA y no el índice de T_4

libre, aunque este se correlacione bastante bien con el nivel de tiroxina libre existente. Al igual que en los casos anteriores el test se basa en la competición de un análogo de la T_4 marcado con ^{125}I durante un tiempo fijo con la T_4 libre de la muestra del paciente, por los lugares de fijación de un anticuerpo T_4 específico inmovilizado en las paredes de un tubo de polipropileno. El tubo se decanta para aislar la fracción del anticuerpo ligada y se mide con un contador gamma; dicha medida es inversamente proporcional a la concentración de T_4 libre en la muestra.

La toma de muestras ha seguido la sistemática comentada en los protocolos anteriores.

La interpretación de los resultados la hemos hecho teniendo en cuenta que los valores dados como normales en nuestro Hospital son:

$$T_4L = 0.78 \text{ a } 1.98 \text{ ng/ml.}$$

1.2. OTRAS DETERMINACIONES:

Los anticuerpos antitiroideos han sido determinados por RIA en la mayoría de los casos, habiéndose utilizado en ocasiones la inmunofluorescencia indirecta, considerando positivos títulos superiores a 1/80. En las otras determinaciones se han considerado las siguientes cifras como límite normal:

Antitiroglobulina: < 100 U/ml

Antimicrosomales: < 100 U/ml

TSI: < 9 U/L negativo

9 a 14 U/L límite

> 15 U/L positivo

Las determinaciones de colesterol, calcio, etc. fueron realizadas de manera estandar por nuestro laboratorio del Hospital del Aire. Dando como cifras normales las siguientes:

Colesterol: 150 a 250 mg/100 ml.

Calcio: 9 a 10.5 mg/100 ml.

Fósforo: 3 a 4 mg/100 ml.

Magnesio: 1 a 2.5 mg/100 ml.

2.METODOS Y TECNICAS DE TRATAMIENTO:

Se han empleado los tres tipos de tratamiento aceptados universalmente en el hipertiroidismo tóxico difuso, a saber antitiroideos (principalmente carbimazol o metimazol, si bien en algún caso de alergia a estos se ha tenido que utilizar el propiltiouracilo, del que no disponemos comercializado en España), yodo radiactivo y tiroidectomía subtotal. Será la polémica universal que suscita esta variedad de tratamientos la que nos lleva a estudiar en esta Tesis los resultados obtenidos con cada uno y a compararlos entre sí para poder demostrar el protocolo que se debe seguir en el tratamiento de estos enfermos.

No existen grupos puros de enfermos tratados con un sólo tipo de tratamiento, excepto en los antitiroideos, y en general coexisten dos de ellos -antitiroideos más radioyodo, antitiroideos más cirugía- o incluso los tres en un mismo enfermo. Los casos del uso exclusivo bien de radioyodo o de cirugía en un enfermo son raros como veremos en nuestra estadística.

A continuación pasaremos a describir cada tipo de terapia por separado:

2.1. ANTITIROIDEOS:

Como ya hemos dicho se han utilizado carbimazol y metimazol (metabolito activo) en la inmensa mayoría de los enfermos y sólo por problemas de alergias en cuatro pacientes hubo de usarse el propiltiouracilo. Las dosis han variado entre 60 mg/día en los tratamientos iniciales y 2.5 a 5 mg/día en los de mantenimiento, repartidos en tres tomas al día. Un paciente presentó alergia

cruzada a ambos fármacos teniendo que ser tratado inicialmente con radioyodo.

Todo lo que se refiere a la farmacología, efectos secundarios, etc., de estos medicamentos ya se ha desarrollado ampliamente en el capítulo correspondiente.

Evidentemente el tratamiento de estos enfermos no se ha realizado exclusivamente con antitiroideos, sino que a estos se han asociado diferentes medicaciones, ya para tratar conjuntamente el hipertiroidismo -sus síntomas- o la patología asociada (cardiopatías, psicopatías, etc.).

Se ha asociado con mayor frecuencia los betabloqueantes -principalmente propanolol- variando las dosis administradas entre 10 y 60 mg. diarios. En ocasiones se han utilizado asociaciones de metimazol con reserpina y diyodotirosina, ya comercializadas, con el fin de simplificar el tratamiento al enfermo. Otras veces se han asociado a los antitiroideos o bien tiroglobulina o bien hormona tiroidea para evitar el aumento de tamaño del tiroides por hiperplasia como ya hemos indicado anteriormente.

Se ha necesitado utilizar en pacientes afectos de cardiopatías asociadas a la tirotoxicosis medicaciones cardiológicas como: digital, diuréticos, antiarrítmicos, etc. También ha sido preciso el tratamiento psiquiátrico con ansiolíticos, sedantes, hipnóticos barbitúricos, hipnóticos no barbitúricos, neurolépticos e incluso antidepresivos, en pacientes que asociaron alteraciones psicoanímicas a la hiperfunción tiroidea. Algunos de ellos fueron

diagnosticados de enfermedad de Graves-Basedow al ser remitidos por el Servicio de Psiquiatría, al que habían acudido en primera instancia para consultar sus alteraciones clínicas.

En las tablas de resultados de cada enfermo (vease volumen II) no hemos creído adecuado pormenorizar todos estos complejos tratamientos asociados y que no influyen en el estudio que llevamos a cabo, centrándonos exclusivamente en el antitiroideo utilizado y la dosis diaria, para así facilitar el seguimiento evolutivo de cada paciente al consultar las tablas. No obstante en el apartado correspondiente a Clínica y complicaciones, sí hemos reseñado las patologías asociadas y los momentos clínicamente relevantes a lo largo del estudio en lo que a complicaciones, ingresos, etc., se refiere.

Presentamos en nuestra serie un total de 27 pacientes tratados exclusivamente con antitiroideos, si bien el total de enfermos tratados con esta medicación ha sido de 114, ya que a 55 de ellos se asoció radioyodo, a 29 tratamiento quirúrgico y a 3 se trató con los tres tipo de tratamiento sucesivamente.

2.2. YODO RADIATIVO:

La mayoría de los pacientes tratados con radioyodo recibieron alguna otra medicación asociada, ya sean antitiroideos ya betabloqueantes u otras medicaciones según las necesidades de cada uno en su caso concreto. En los resultados hemos reflejado sólo las dosis y tipo de antitiroideo asociado, prescindiendo del resto de medicaciones que no nos influyen en la evolución y

resultados que nos interesan en el presente estudio.

Ya nos extendimos suficientemente en el capítulo correspondiente al tratamiento con yodo radiactivo de la Introducción, únicamente repetir que se administra por vía oral, habiendo intentado llevar previamente al enfermo a la normofunción, no pudiendo en todos los casos conseguirlo.

En líneas generales se han administrado dosis bajas y repetidas del radioyodo, intentando evitar de esta forma el hipotiroidismo posterior tan frecuente y dejando abierta la posibilidad de administrar dosis posteriores que se sumarían a las previamente administradas. Las dosis parciales administradas han oscilado entre 1 mCi y 14.3 mCi de ^{131}I . Las dosis totales administradas por enfermo han variado entre una dosis mínima de 2 mCi -en dos pacientes- y la máxima de 25.5 mCi. La dosis media ha sido de 7.83 mCi.

Los pacientes tratados con radioyodo han sido en total 68. De ellos en 55 se asociaron antitiroideos, bien antes bien después de las dosis de RI. Sólomente en 9 casos se utilizó el ^{131}I como tratamiento único, en 3 casos se asociaron los tres tratamientos sucesivamente (AT, RI y Q) y en un caso se usaron asociados el radioyodo y la cirugía.

2.3. TRATAMIENTO QUIRURGICO:

Al igual que en el caso anterior la mayoría de los pacientes tratados quirúrgicamente en la enfermedad de Graves-Basedow han recibido previamente medicación antitiroidea, como queda expuesto claramente en las

tablas de resultados.

En la presente serie han sido tratados quirúrgicamente un total de 39 pacientes. De ellos han recibido tratamiento con antitiroideos previamente 29. En 6 casos se utilizó la cirugía como único tratamiento, en 3 se asociaron los tres sucesivamente y en un único caso se asociaron radioyodo y cirugía sin antitiroideos.

A continuación pasamos a exponer la sistemática que se ha utilizado en el tratamiento quirúrgico:

2.3.1. Preoperatorio:

Se realizó de forma idéntica en todos los pacientes, habiendo sido sometidos por un lado a la preparación general que requiere toda intervención quirúrgica de esta índole (estado hematológico, proteico, iónico, coagulativo, cardiocirculatorio, pulmonar, etc.) y por otro a la preparación de su función tiroidea buscando la normofunción, como mejor método para prevenir la crisis tireotóxica.

La pauta de preparación tiroidea preoperatoria utilizada por nuestro Servicio en todos los enfermos fue ampliamente expuesta en el capítulo correspondiente al tratamiento quirúrgico en la Introducción (véase página 157 a 159).

A manera de resumen diremos únicamente que su duración es de 5-6

días por término medio, que el enfermo se encuentra ingresado, encamado, con la habitación tranquila y la luz tenue, las constantes se vigilan cada seis horas y utilizamos como medicación yodo en forma de Lugol, aumentando la dosis progresivamente, betabloqueantes y sedantes. Aparte de dieta hipercalórica, protección hepática, vitaminoterapia, etc. Los antitiroideos no son utilizados nunca por nuestra parte en la preparación preoperatoria.

2.3.2. Operatorio:

Distinguiremos dos fases dentro de este tiempo:

- Anestesia
- Técnica quirúrgica

a) Anestesia: La técnica de anestesia general para todos los enfermos ha sido la misma, habiendo utilizado la neuroleptoanalgesia presentada en Burdeos en la Reunión Mundial de Anestesia por De Castro y Mundeleer; introducida en España por Aguado y Nalda, Miguel Martinez y Ruizdallers Colás y que posteriormente fue descrita para la cirugía tiroidea por Morel Guardia y Flores Sevilla (88). Al aparecer y ser utilizados fármacos neurolépticos y analgésicos de gran potencia, Nalda y Aguado (184) la denominaron Neuroleptoanalgesia tipo II; siendo esta básicamente la técnica utilizada en nuestros enfermos, si bien en la actualidad se tiende a utilizar una anestesia balanceada dependiendo de las necesidades de cada paciente en particular.

Se basa en los siguientes puntos:

- Canalización venosa mantenida con suero glucosalino (añadiéndose

sistemáticamente complejo B a él).

- Inducción con Pentotal sódico (350 a 500 mg) o más modernamente con Propofol (3 mg/kg). No utilizándose en este punto la atropina por ser inactivada por los betabloqueantes con los que está medicado previamente el paciente.

- Relajación con Alcuronio a dosis de 0.3 mg/kg e intubación con tubo orotraqueal.

- Mantenimiento con respiración controlada con NO₂ (4 litros/minuto) más O₂ (2 litros/minuto), dependiendo de la hemodinámica del enfermo se utilizan o no gases halogenados -como el Fluotano o el Forane-.

- Desconexión central mediante 1-fluoruro bencizil-2 benzimido-zalinil-6 tetrahidro piridina (Dihidro-benzoperidol).

- Analgesia con 2 zenil-4 propionil-anilinopiperidina (Fentanest).

Cuando existen problemas de bajo gasto ocasionados por bradicardia intensa causada por los betabloqueantes de la preparación preoperatoria se utiliza la Aleudrina para mejorar dicho gasto. Es preciso disponer en el periodo postanestésico de estos enfermos de corticoesteroides (generalmente usamos 6 metil-prednisolona), para poder resolver de forma rápida posibles estridores laríngeos postquirúrgicos, debidos a la naturaleza de la intervención (hiperextensión cervical, traqueomalacias, tiempo prolongado de intubación, etc.) en caso de presentarse.

b) Técnica quirúrgica: La técnica quirúrgica empleada en todos los casos fue la tiroidectomía subtotal bilateral respetando un centímetro cúbico de ambos

polos superiores, excepto en dos casos en que se hubo de practicar una tiroidectomía total por ser el resultado del estudio histopatológico de malignidad.

La técnica empleada ya ha sido descrita paso por paso en la página de esta Tesis por lo que no vamos a repetirla aquí de nuevo, si bien sí creemos conveniente esquematizar una serie de normas propias de nuestro Servicio aconsejadas por la práctica y experiencia adquirida a lo largo del tiempo, de manera que si bien consideradas una por una no sean realmente maniobras nuevas, sí vistas en conjunto, suponen un intento de perfección con el que hemos logrado disminuir los problemas postquirúrgicos generales y los problemas específicos de esta intervención.

Estas maniobras se pueden puntualizar de la siguiente forma:

1. Marcaje de la incisión cutánea con hilo de seda, para una mejor estética.
2. Apertura de planos siempre con bisturí y tijeras, nunca con bisturí eléctrico, facilitando así la perfecta cicatrización posterior.
3. Ligadura doble de las yugulares superficiales. La segunda ligadura se realizará a cuatro o cinco centímetros del borde de la herida mediante punto con Dexon o Vicril, evitando así hemorragias posteriores, por poder quedar involucradas en la sutura del músculo cutáneo.
4. Amplio colgajo, pasando el hioides, obteniendo así un mejor campo ante posibles eventualidades.
5. Nunca sección de músculos pretiroideos, siempre apertura a través de su línea media. Pensamos que tanto en caso de lobectomías y

estrumeatomías, tanto los laríngeos como las paratiroides podrían adherirse a la sutura transversal de los pretiroideos, en caso de sección de los mismos, tras los procesos inflamatorios comunes a la intervención.

6. Visualizar siempre las cuatro paratiroides.
7. Respeto íntegro de la vascularización paratiroidea. No utilizando torundas y sí siempre disectores y pinzas de disección extremadamente finas.
8. Visualización siempre, y si es preciso disección de los laríngeos.
9. Utilización durante todo el tiempo operatorio de gasas húmedas tibias, desechando las secas por el mínimo pero seguro traumatismo que producen en órganos tan sensibles al trauma como son las paratiroides y el recurrente.
10. Ligadura de seguridad de las yugulares superficiales mediante punto trasfixante con Dexon o Vicril. Previsión de grandes hematomas.
11. Ligaduras de material reabsorbible tardío (Dexon, Vicril), durante toda la intervención incluso para las tiroideas, evitando así intolerancias al material de ligadura no reabsorbible.
12. Utilización del drenaje apropiado de amplia superficie de deslizamiento, estrecho y mínimamente traumático, como es el Penrose; prefiriéndolo a los de tipo aspirativo como es el Redón por su fácil obstrucción (46).

2.3.3. Postoperatorio:

Todos los enfermos y con vistas a un mejor control postoperatorio, permanecieron 24 horas en la sala de reanimación postquirúrgica, donde a parte de otorgarles los cuidados normales a cualquier intervención (sueros,

dieta, reposo, etc.), fueron vigilados estrechamente para yugular cualquier complicación postoperatoria que pueda tener lugar.

Durante este periodo postoperatorio sólomente utilizamos betabloqueantes, no administrando en ningún caso fármacos antitiroideos.

2.3.4. Estudio anatomopatológico:

a) Peroperatorio.

b) Definitivo.

a) Anatomía Patológica Peroperatoria.

Es un procedimiento de biopsia rápida por congelación utilizado para valorar durante el acto operatorio la posible malignidad de un tejido. En el caso del tiroides se ha realizado por medio de criostato, debido a la dificultad técnica que presenta la biopsia por congelación con CO₂ en este órgano.

Los pasos realizados se resumen en los siguientes puntos:

- Fijación en criostato a menos 30° C durante tres minutos.
- Corte en el criostato a una temperatura media entre -30° C y -20° C.
- Recogida directa sobre porta de las secciones, de un espesor medio de 10 micras.
- Fijación en metanol durante tres minutos.
- Tinción con hematoxilina-eosina.

b) Anatomía Patológica Definitiva.

En ella consideramos cinco fases:

1. Fijación: consiste en someter el tejido a métodos físicos o químicos que estabilizan las células conservando las estructuras que tienen en vida, sin alterar tamaño, forma o composición química. Las condiciones para la fijación son:

- Precocidad.
- Adecuar el volumen del material al volumen del fijador.
- Selección del fijador adecuado.

En nuestro Servicio de Anatomía Patológica se utilizó como fijador en todos los casos el formol al 10% con carbonato cálcico para evitar la acidificación.

2. Impregnación en Parafina: se deshidrata previamente el tejido por medio de alcoholes de concentraciones crecientes, posteriormente y por no ser la Parafina soluble en alcohol se sustituye este por un agente aclarante, siendo el más recomendado el acetato de butilo. Una vez aclarada la pieza se inicia la impregnación en Parafina, habiéndose utilizado para ello la Parafina plástica con punto de fusión de 59° C.

3. Inclusión en Parafina: consiste en formar un bloque rectangular, adecuado a la forma del microtomo que se utiliza, estando en una de sus caras debidamente incrustada la pieza, ya impregnada en Parafina. Para que cristalice la Parafina, o bien dejamos enfriar el molde sobre una placa refrigerada o bien una vez formada la corteza lo introducimos en agua fría.

4. Corte: una vez endurecido el bloque procedemos al corte del tejido mediante un microtomo a un espesor de unas cinco micras. Las secciones transportadas a un baño de agua tibia, se recogen en el portaobjetos impregnado previamente con ovoalbúmina.

5. Tinción: tras el secado de los portaobjetos y la coagulación de la albúmina que fija las secciones al cristal, se procede a un desparafinado previo a la tinción, utilizando xilol o acetato de butilo y sucesivos alcoholes de concentración decreciente hasta el agua. Una vez reestablecida la hidratación del tejido se tiñe este con hematoxilina-eosina, aunque pueden realizarse tinciones especiales como PAS, Azul Alcian, Argéntica, Orceína, Van Gieson, etc. (147).

3. METODOS Y TECNICAS DE ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

Para realizar el análisis estadístico de los datos hemos utilizado un ordenador Olivetti 486SX mediante el programa SPSS. Además de realizar el estudio estadístico de sexo, edades, tratamientos, edades por tratamiento, tiempos de evolución, tiempos de tratamientos con antitiroideos, número de dosis de radioyodo administradas, número de enfermos con los diferentes tratamientos que han precisado terapia de suplencia ya sea transitoria o permanentemente, número de recidivas, de hipofunciones, fluctuaciones, complicaciones, remisiones, etc. en cada tipo de tratamiento diferente; nos veíamos obligados a hacer un estudio estadístico que demostrara fehacientemente la significatividad de las diferentes evoluciones según las diferentes terapias además de indicarnos que el número de datos del estudio era suficiente para ello.

Se ha realizado en el Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alicante gracias a la colaboración del Dr. D. Joaquín Moncho (Dr. en Ciencias Matemáticas) mediante el programa estadístico citado más arriba.

Se ha realizado un estudio de las variaciones de T_3 a lo largo de la evolución de los enfermos mediante análisis de la varianza utilizando los métodos de Kruskal-Wallis (test no paramétrico) y la prueba de los rangos de Friedman. Hemos analizado la significatividad o no de las diferencias de evolución de la T_3 en los diferentes grupos de enfermos, partiendo de una

hipótesis nula (H_0) -no hay diferencias en los resultados de los distintos tratamientos- y aceptando la hipótesis alternativa (H_a) -sí existe diferencias entre los tratamientos- cuando la significatividad del análisis era inferior a 0.05. Así pues hemos trabajado con un nivel de significación (α) de 0.05.

Como es sabido el análisis de la varianza es una técnica de análisis estadístico que permite superar la ambigüedad que representa la estimación de diferencias significativas cuando se hace más de una comparación. Mediante él podemos comprobar la significación estadística de la diferencia entre medias de más de dos muestras, llegando a determinar si las diferencias obtenidas pueden o no ser achacables a las fluctuaciones debidas al muestreo.

En el análisis de la varianza cabe distinguir el número de factores que intervienen. En nuestro caso analizaremos un sólo factor (T_1), que variará según los distintos tratamientos. No podemos utilizar el análisis de la varianza habitual para un sólo factor, conocido como ANOVA I o de 1 vía, debido a que la distribución de nuestras muestras no es, como veremos más adelante, continua ni tampoco sigue una distribución normal, es decir no cumple las exigencias de normalidad de las variables ni la de varianzas homogéneas, necesarias para poder utilizar dicho método de análisis. Por ello utilizaremos el análisis correspondiente al ANOVA I pero no paramétrico, es decir el método citado de Kruskal-Wallis (análisis de la varianza con un sólo criterio de clasificación por rangos). En otros casos usaremos el test de comparación de medidas repetidas (apareado) de Friedman.

Debemos definir algunos términos que utilizaremos en dicho análisis estadístico:

- Contraste de hipótesis: procedimiento estadístico mediante el que se investiga la verdad o falsedad de una hipótesis acerca de una población o poblaciones.
- Hipótesis nula: es la hipótesis que se formula y que se quiere contrastar; es por tanto, la hipótesis que se acepta o se rechaza como consecuencia del contraste.
- Hipótesis alternativa: cualquier otra hipótesis que difiera de la formulada y que nos sitúe frente a H_0 , de forma que si se acepta H_0 se rechaza H_a y si se acepta H_a se rechaza H_0 .
- Error tipo I: es el que se comete cuando rechazamos la hipótesis nula siendo verdadera.
- Error tipo II: es el que cometemos cuando aceptamos la hipótesis nula siendo falsa.
- Nivel de significación (α): es la probabilidad que tenemos de cometer el error tipo I. Así pues, fijaremos un nivel de significación $\alpha = 0.05$, es decir que la probabilidad de rechazar H_0 siendo cierta es sólo del 5%.

La imposibilidad de trabajar con las medias de las determinaciones hormonales de T_3 -pues variaciones entre la hiperfunción y la hipofunción podrían darnos como media valores normofuncionantes, es decir, en un paciente con fluctuaciones extremas el resultado de las medias nos podría dar un valor de normofunción absolutamente falso y engañoso para nuestro estudio, nos obligó a trabajar con coeficientes asignados a los resultados hormonales, que nos indicaran de igual modo tanto los valores anormales por hiperfunción como

los anormalmente hipofuncionantes.

Todo el estudio estadístico de las variaciones hormonales se ha realizado para la T_3 por diversas razones: su actividad biológica es mucho mayor que la de la T_4 (cuatro veces), tiene un efecto metabólico mucho más rápido, su turnover también es más rápido, su vida media es más corta (entre 1 a 1.5 días para la T_3 frente a 6-7 días para la T_4) y su importancia respecto a la contribución total de las hormonas tiroideas es de $\frac{2}{3}$, por tanto la correlación entre el estado clínico de los pacientes y los niveles de T_3 es superior que la correlación con las demás hormonas estudiadas. Otras razones han sido que su determinación se posee desde el comienzo de la evolución de todos los enfermos, no así para la T_4 libre ni para la TSH ultrasensible y si bien estas hormonas son sumamente importantes actualmente en el diagnóstico de la enfermedad de Basedow (ver capítulo correspondiente al Diagnóstico en la Introducción) su correlación con la situación clínica del enfermo no es tan demostrativa como para la T_3 . De todas maneras estamos convencidos de que el mismo estudio estadístico que hemos realizado nosotros para la T_3 daría idénticos resultados de haber utilizado cualquiera de las otras hormonas teniendo en cuenta sus variaciones según la vida media y otras características metabólicas de cada una de ellas.

La correlación de coeficientes que hemos utilizado para los diferentes valores hormonales es la siguiente:

- Valores normales de T_3 :

entre 0.49 y 2.09 ng/ml. = coeficiente 5

- **Hiperfunción:**

entre 2.10 y 2.59 ng/ml. = coeficiente 4

entre 2.60 y 3.09 ng/ml. = coeficiente 3

entre 3.10 y 3.59 ng/ml. = coeficiente 2

mayor de 3.60 ng/ml. = coeficiente 1

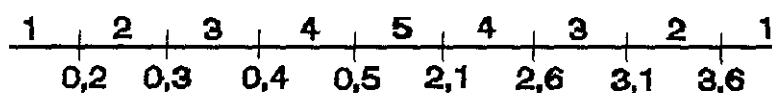
- **Hipofunción:**

entre 0.50 y 0.41 ng/ml. = coeficiente 4

entre 0.40 y 0.31 ng/ml. = coeficiente 3

entre 0.30 y 0.21 ng/ml. = coeficiente 2

entre 0.20 y 0.00 ng/ml. = coeficiente 1



Hemos dividido los enfermos en los siguientes grupos según los tratamientos aplicados:

Grupo 1: pacientes tratados con antitiroideos exclusivamente a lo largo de todo el tiempo de seguimiento.

Grupo 2: pacientes tratados con antitiroideos y radioyodo.

Grupo 3: pacientes tratados con antitiroideos y cirugía.

Grupo 4: pacientes tratados exclusivamente con radioyodo.

Grupo 5: pacientes tratados exclusivamente con cirugía.

Creemos, en contra de la práctica habitual de todos los estudios que se realizan sobre esta enfermedad, que no podemos valorar aisladamente los tratamientos. Pues los enfermos que reciben radioyodo o tratamiento quirúrgico de forma exclusiva son muy escasos, habiendo pasado la mayoría de ellos previamente varios años con tratamiento antitiroideo y siguiendo en muchos casos después del segundo escalón, sobre todo después de las primeras dosis de radioyodo, con dicha medicación. Así pues en nuestro estudio la valoración se centrará en los tres primeros grupos por ser los que presentan número suficiente y los más demostrativos de lo que es la práctica habitual en la clínica. Refiriendo nuestras conclusiones también a dichos grupos.

Además de los diferentes estudios para las variaciones de la T_3 utilizando los coeficientes expuestos y para intentar tener una visión de conjunto de la evolución de cada enfermo tanto en tiempo de tratamiento, tiempo que tardan en remitir, complicaciones asociadas, complicaciones postquirúrgicas, recidivas, fluctuaciones, situación hormonal de conjunto (teniendo en cuenta las cuatro hormonas determinadas -pues valores normales de T_3 y de T_4 se pueden asociar a elevaciones de TSH en un hipotiroidismo subclínico o por el contrario a TSH prácticamente nula en hipertiroidismos larvados- en situaciones a valorar detenidamente en una visión de conjunto) y en definitiva en el estado clínico en que finalmente se encuentra el enfermo después de los tratamientos valorados; para ello hemos realizado un estudio final dando un coeficiente, que hemos denominado "clínico", en el que se ha tenido en cuenta todos estos factores enfermo por enfermo y al que hemos aplicado el mismo método de análisis de la varianza de Kruskal-Wallis ya comentado. No difiriendo su

resultado de los obtenidos con los coeficientes hormonales, sino siendo quizás algo más evidente y llamativo.

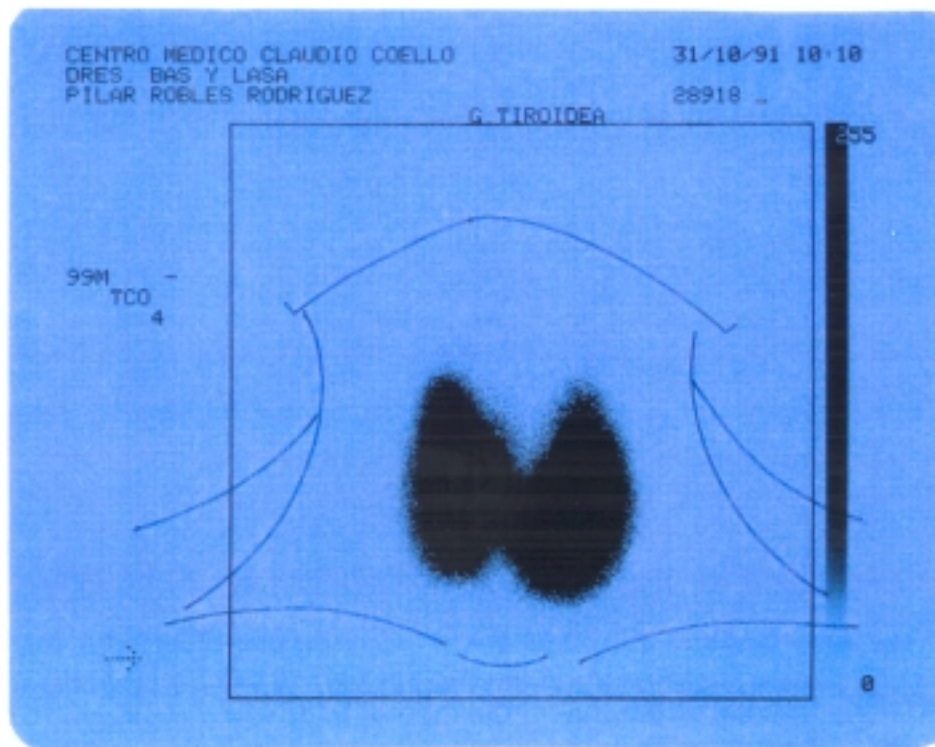
Como ya dijimos al comienzo de este apartado además de los estudios estadísticos para la variaciones de T_3 y del estudio clínico, hemos realizado estudios de edades, sexo, edades para los diferentes tratamientos, tiempos de evolución, tiempos de tratamiento con antitiroideos, número de dosis de radioyodo, tratamientos de suplencia, recidivas y evolución funcional. Dando así una visión lo más completa posible de todos los datos obtenidos a lo largo de los 9 años que ha supuesto la realización de esta Tesis.

* * *

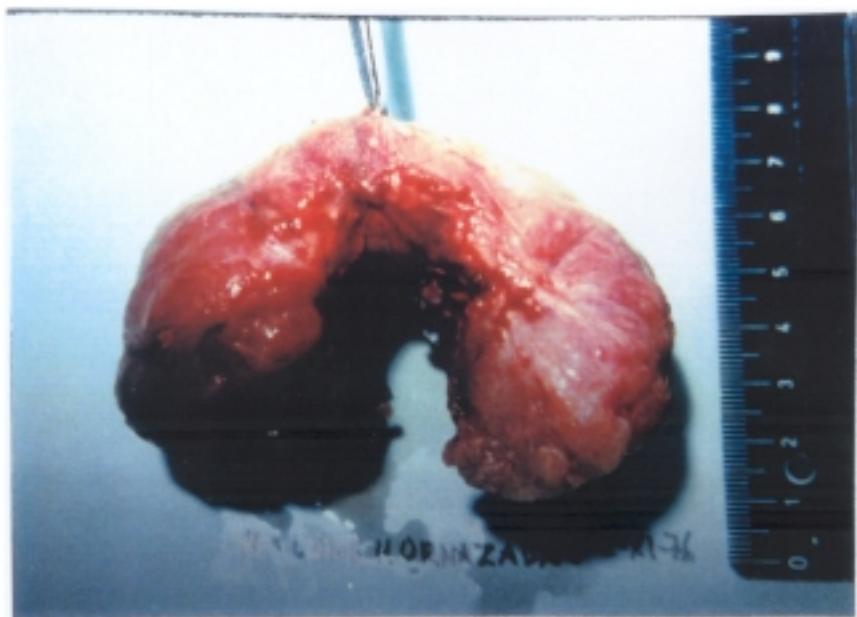
FOTOGRAFIAS



Fotografía 1: Facies típica en la enfermedad de Graves-Basedow.



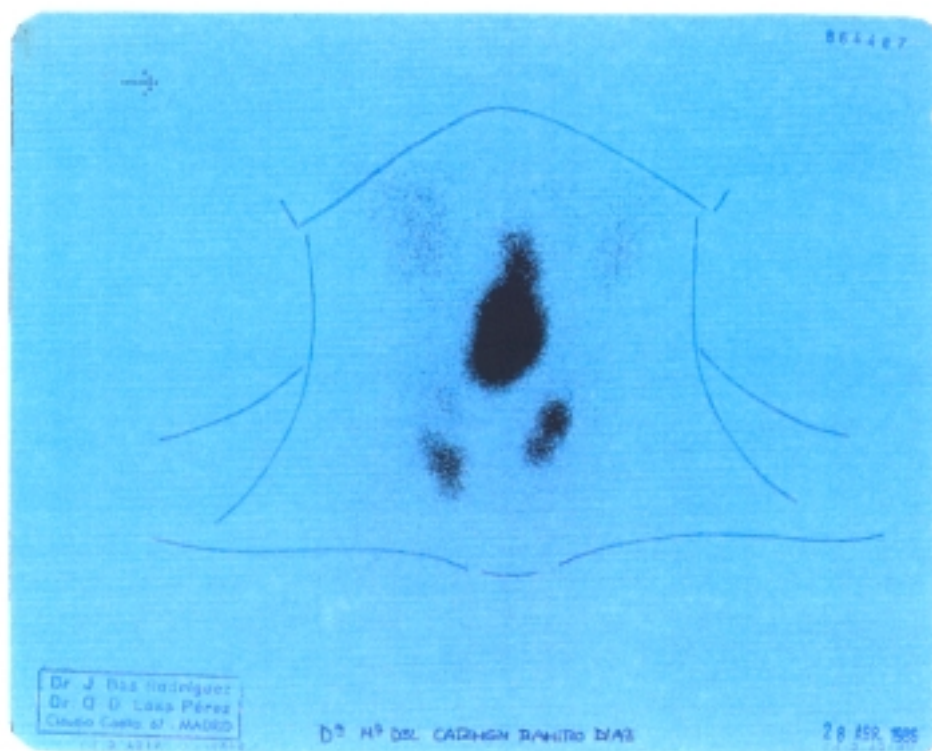
Fotografía 2: Gammagrafía de tiroides hiperfuncionante con hiperplasia difusa.



Fotografía 3: Pieza quirúrgica de tiroidectomía subtotal en un Graves-Basedow.



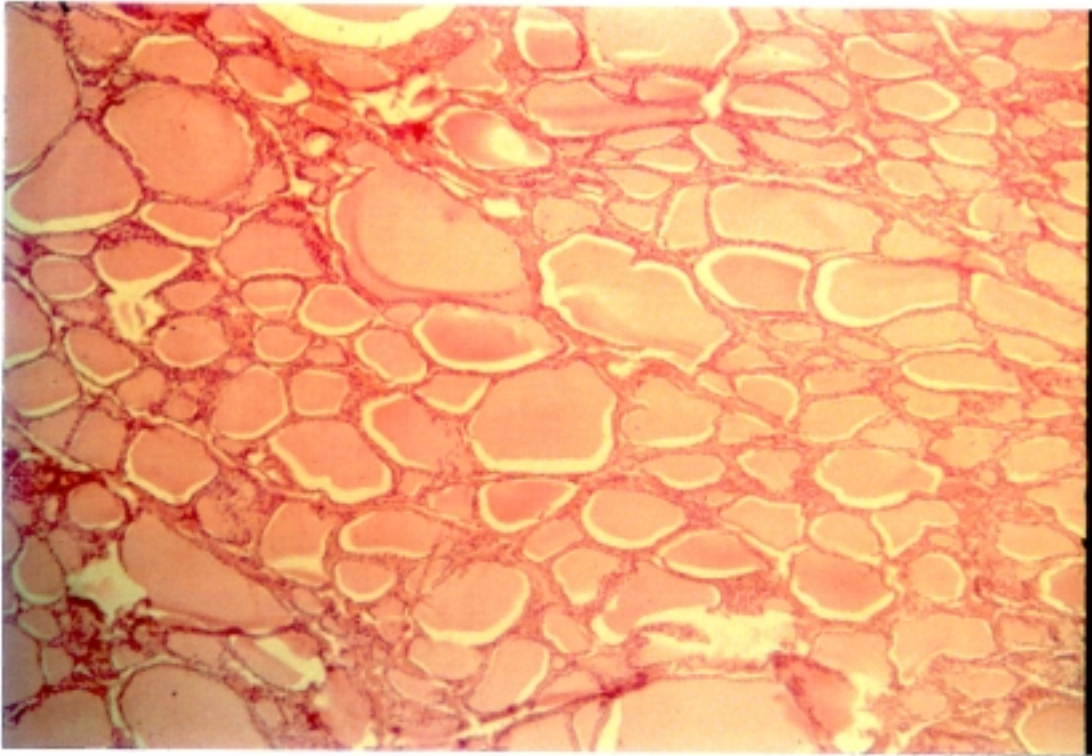
Fotografía 4: Pieza cortada correspondiente a tiroidectomía en un hipertiroidismo tóxico difuso.



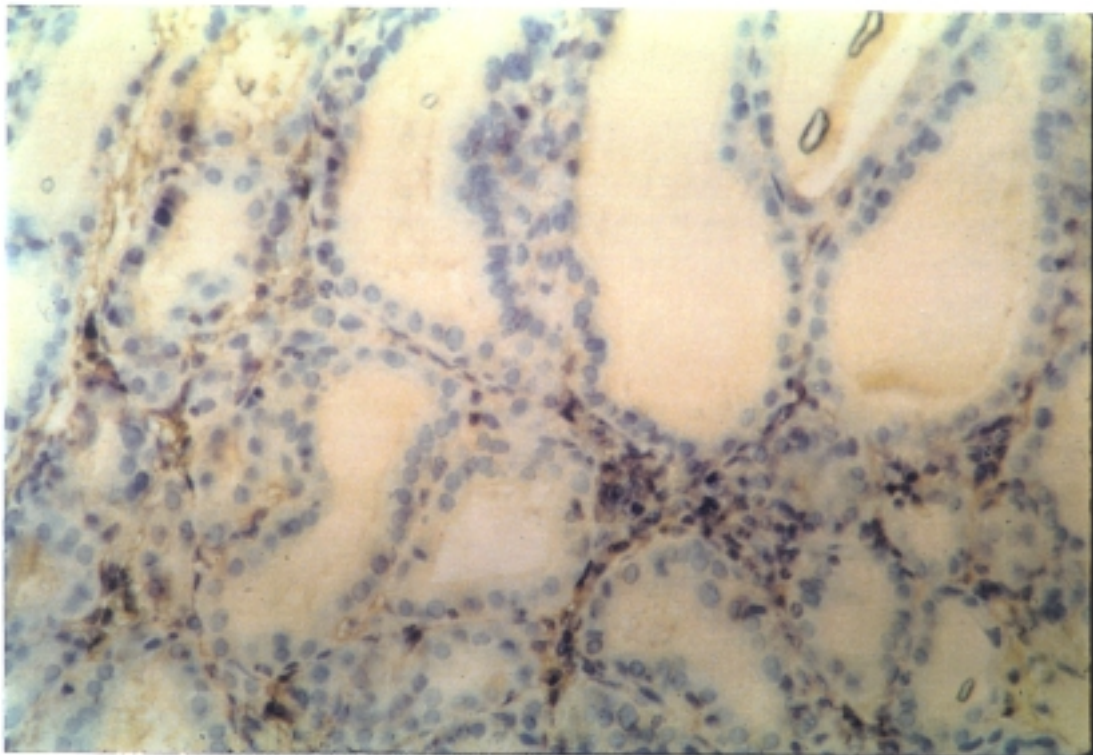
Fotografía 5: Gammagrafía postoperatoria de tiroidectomía subtotal respetando el polo superior de un solo lóbulo.



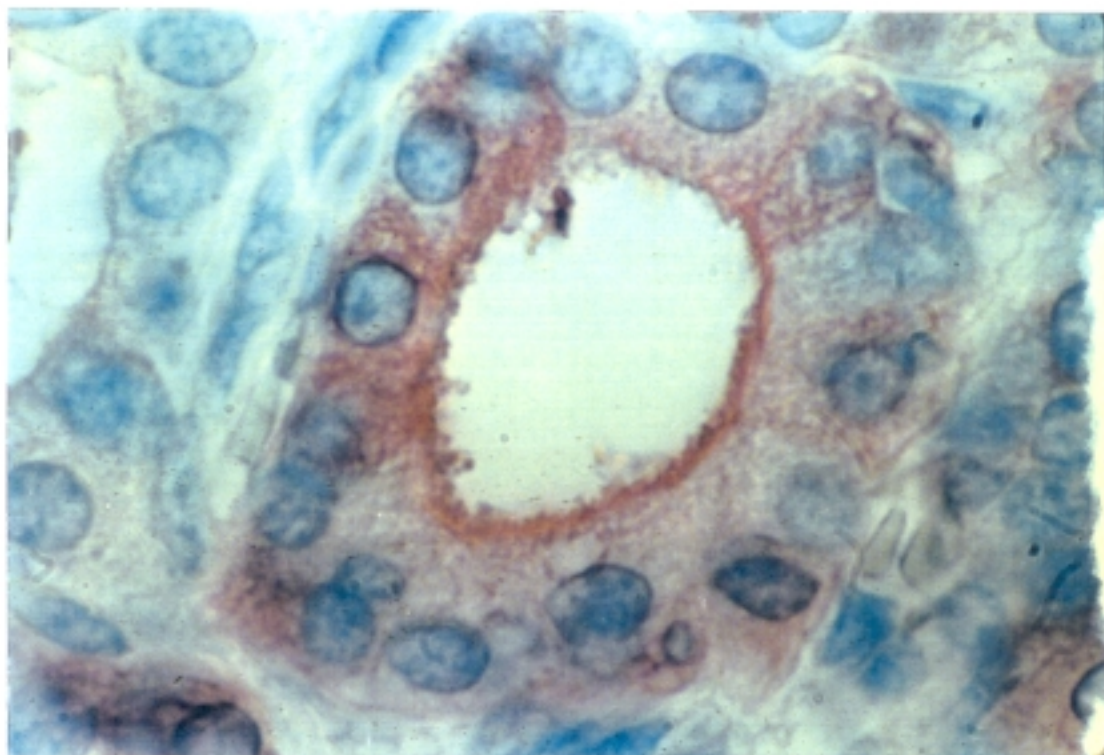
Fotografía 6: Gammagrafía postoperatoria de tiroidectomía subtotal respetando ambos polos superiores.



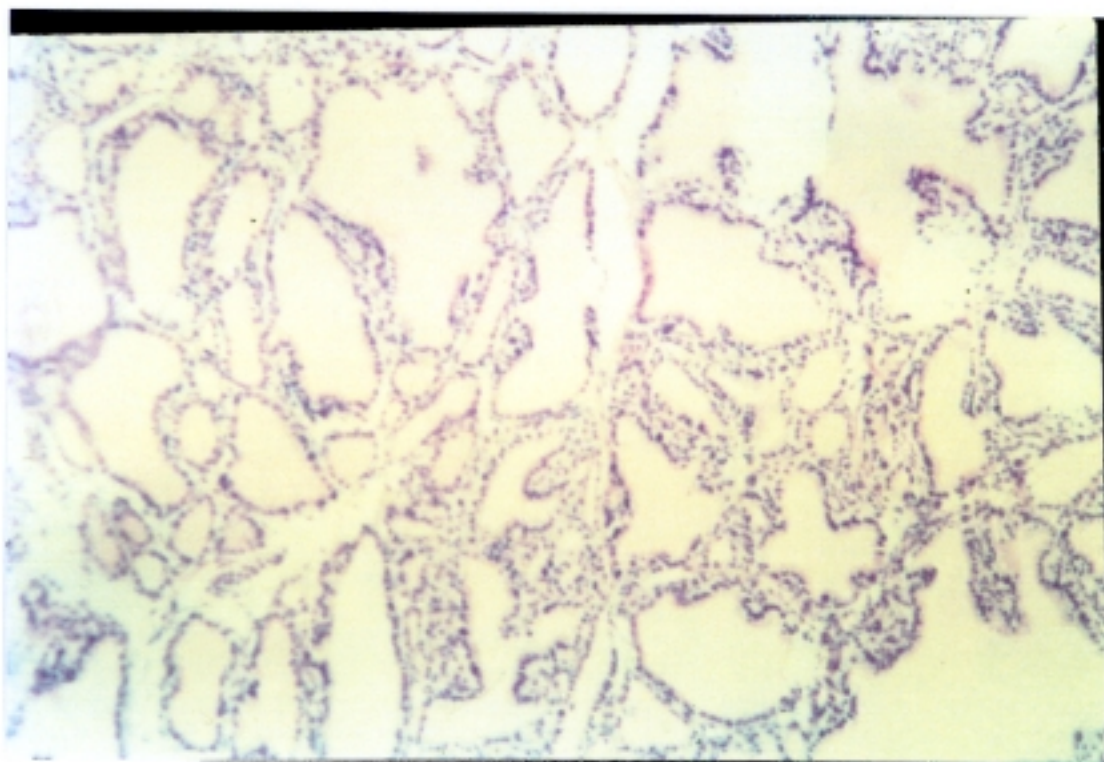
Fotografía 7: Parénquima tiroideo normofuncionante (100 x).



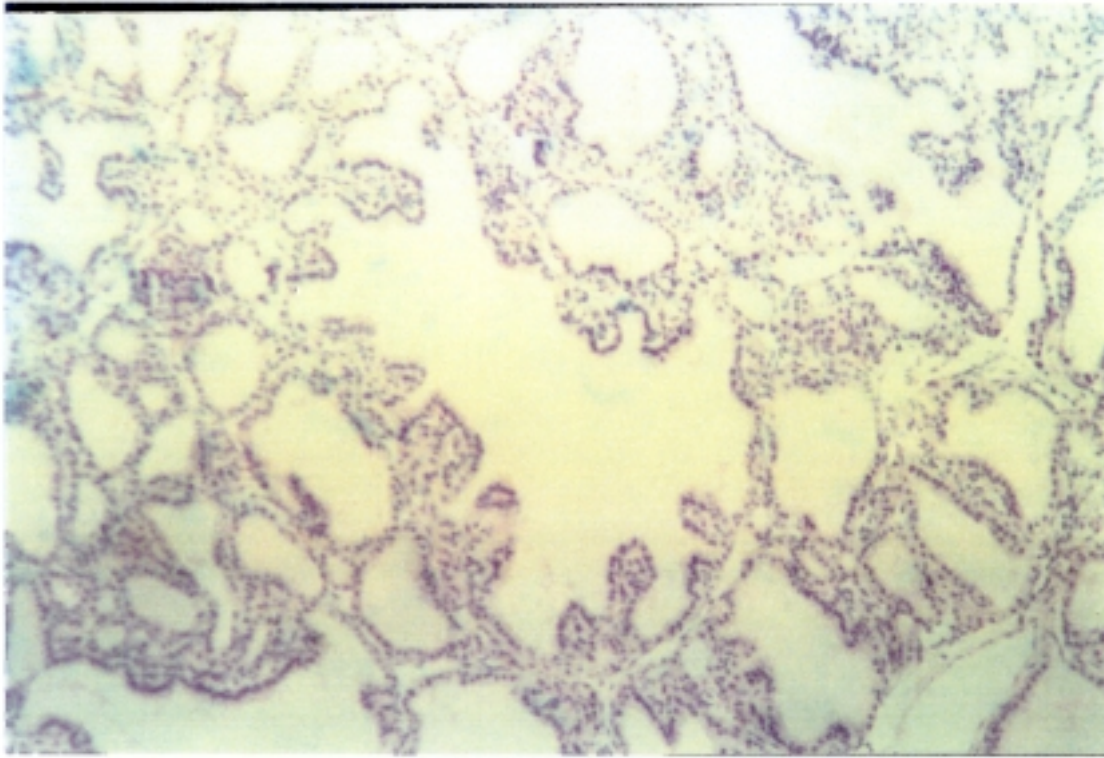
Fotografía 8: Parénquima normofuncionante teñido con inmunoperoxidasa para T₄ (250 x).



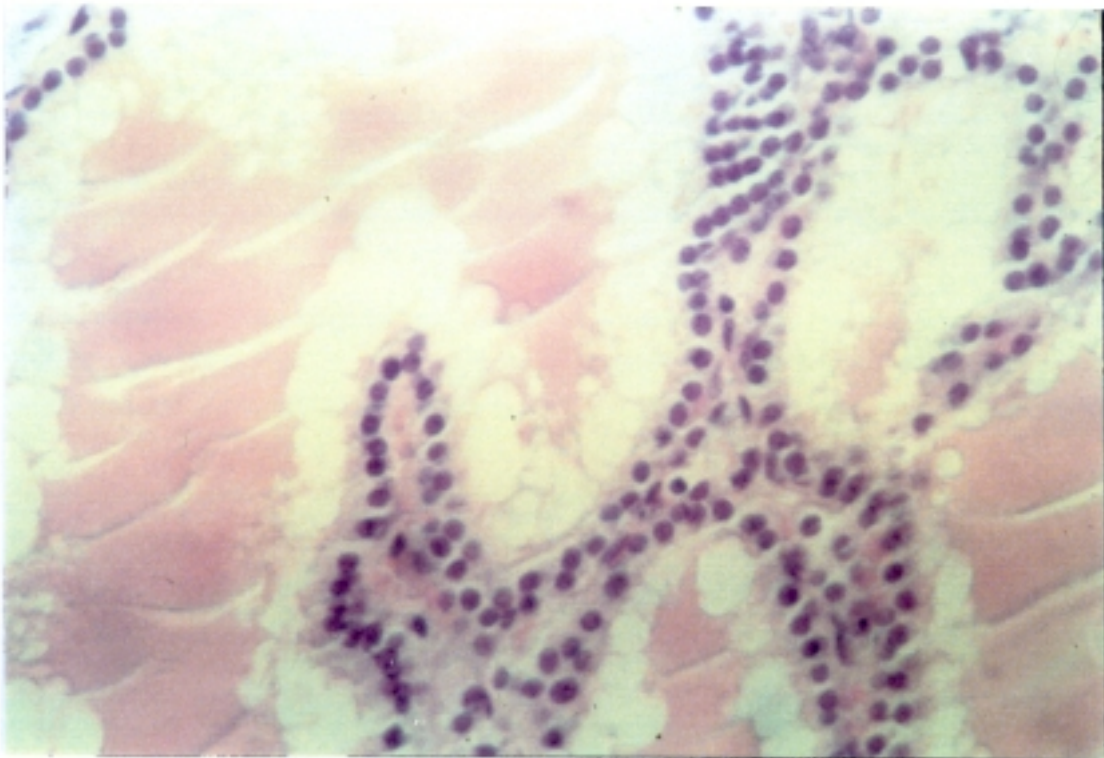
Fotografía 9: Enfermedad de Basedow. Ocupación del citoplasma por la TG P.A.P.(400 x).



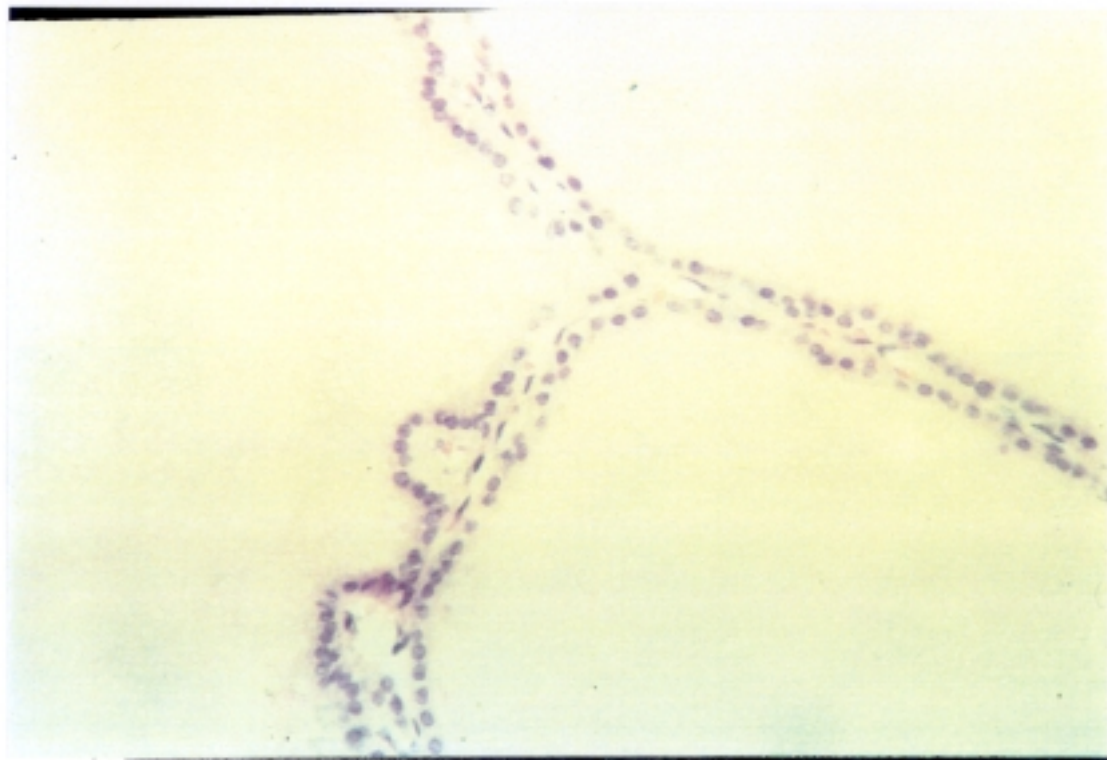
Fotografía 10: Basedow donde se observa la TG dentro de los folículos.



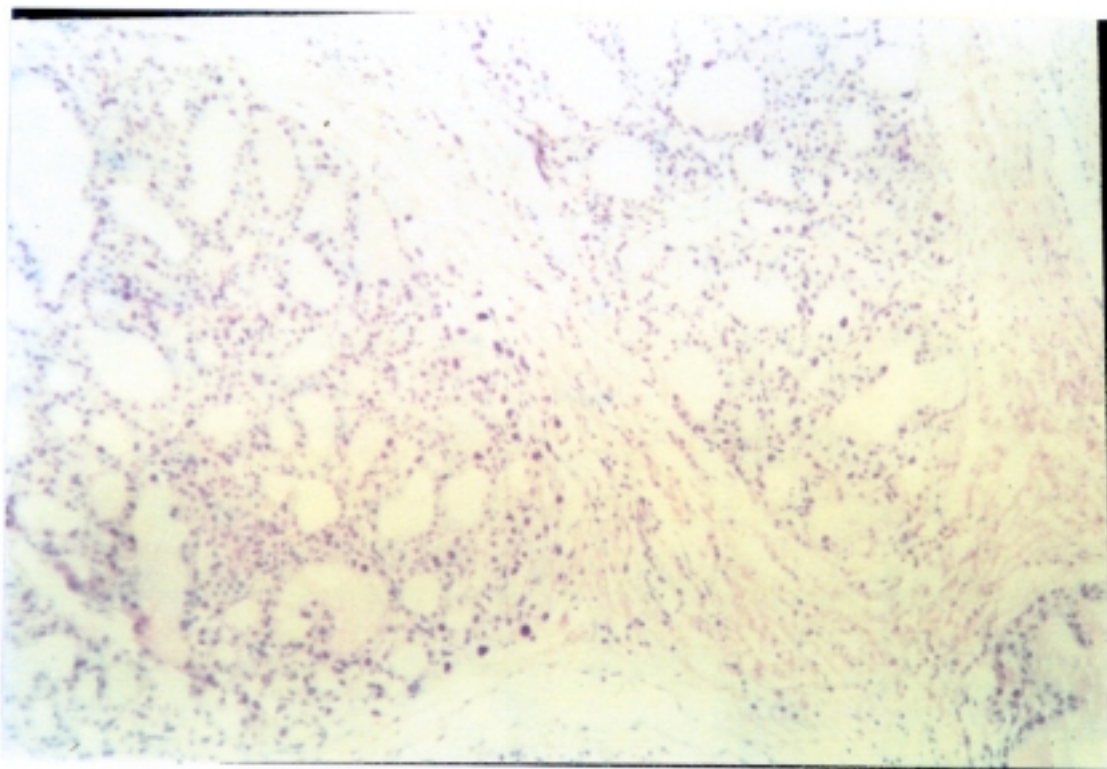
Fotografía 11: Basedow con gran cantidad de proyecciones papilares (100 x).



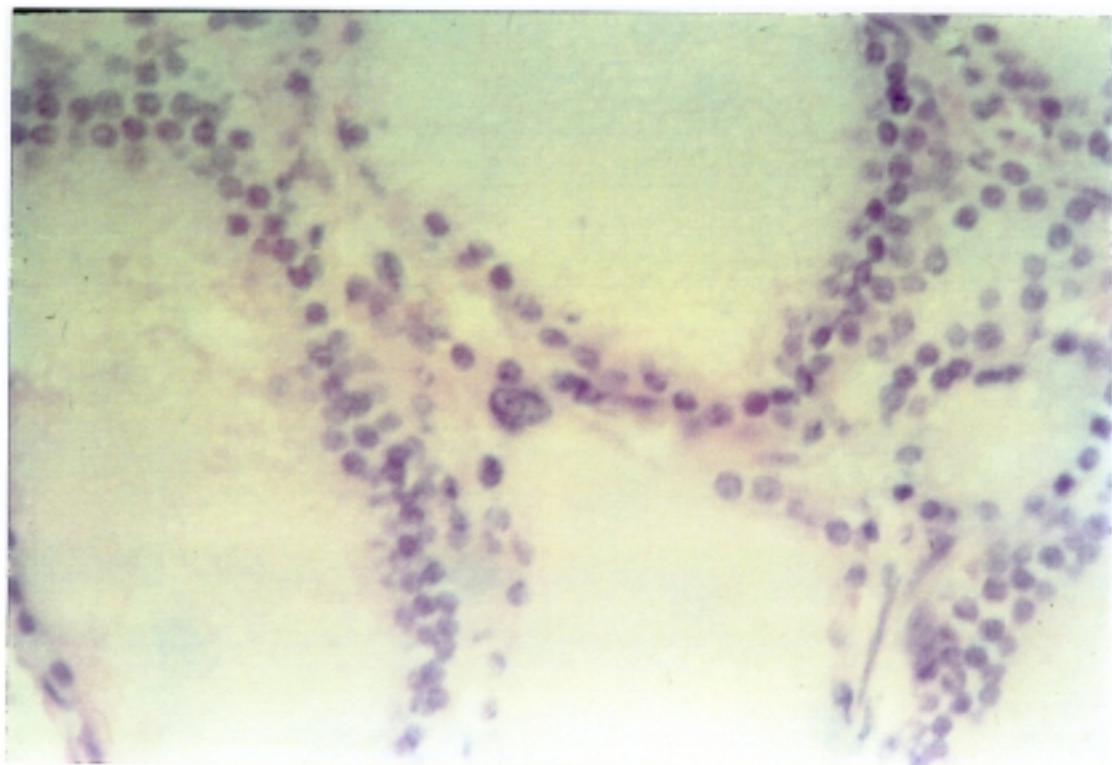
Fotografía 12: Basedow teñido con hematoxilina-eosina, donde se aprecian las vacuolas de reabsorción y las papilas (400 x).



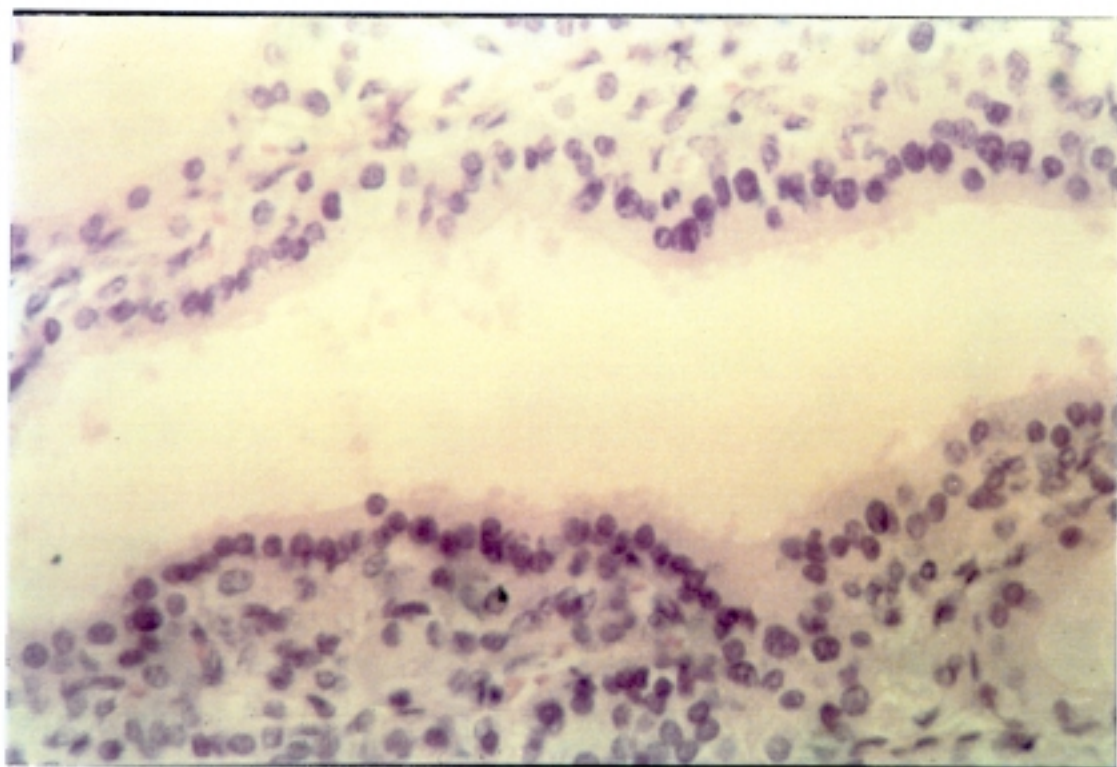
Fotografía 13: Folículos muy dilatados en un Graves (250 x).



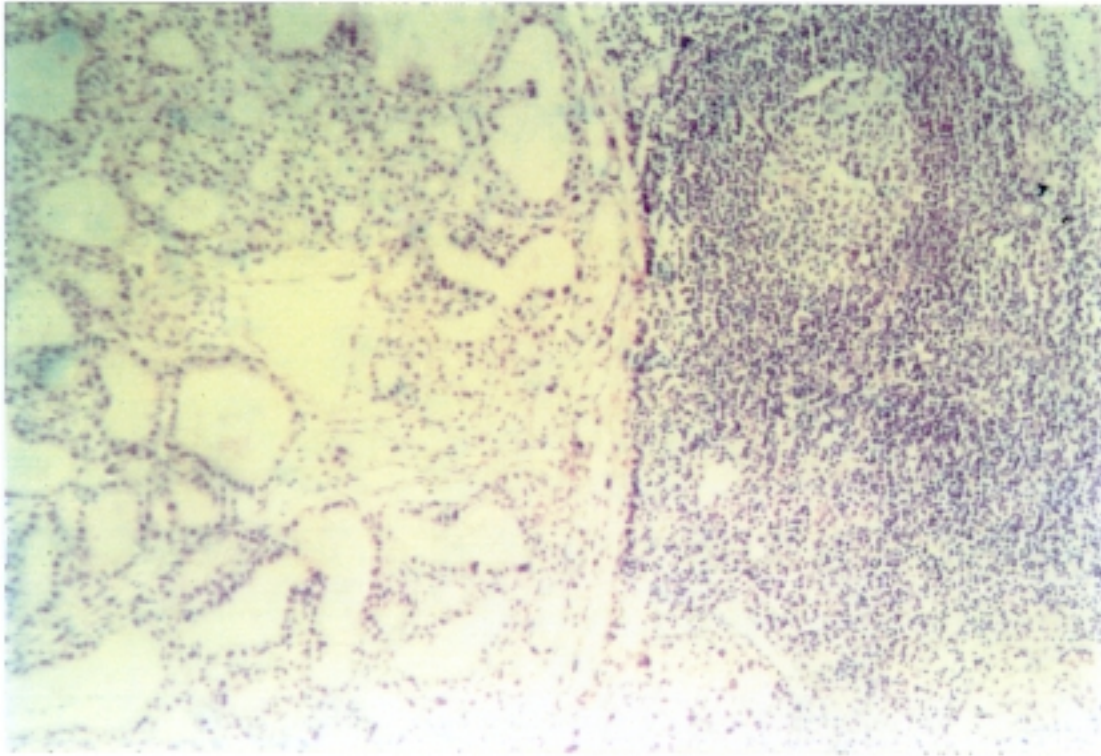
Fotografía 14: Atipias nucleares y fibrosis (100 x).



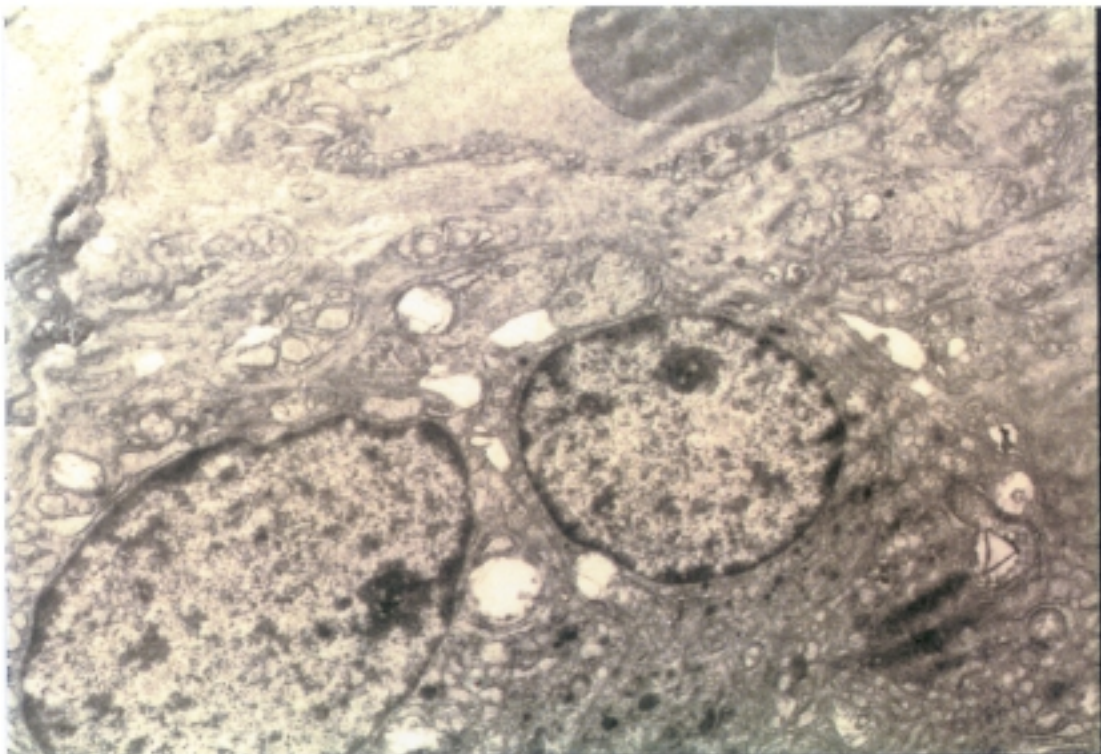
Fotografía 15: Basedow con dilatación folicular, atipias y nucleos poliploides (250 x).



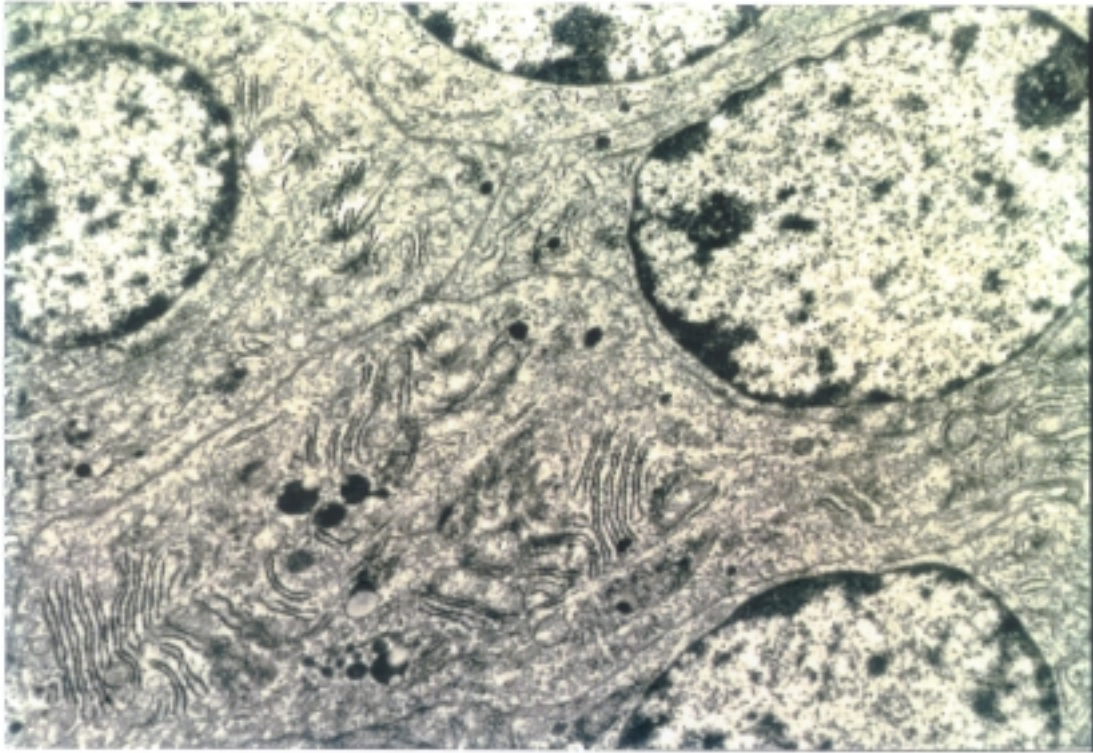
Fotografía 16: Transformación columnar alta de los epitelios en el Basedow (250 x).



Fotografía 17: Basedow con tiroiditis linfocitaria asociada y capilares dilatados (100 x).



Fotografía 18: Gran cantidad de lisosomas y mitocondrias en un Basedow. Microscopio electrónico (14.940 x).



**Fotografía 19: Gran cantidad de RE y lisosomas en una hiperplasia difusa.
Microscopio electrónico.**

RESULTADOS

RESULTADOS

Los resultados que expondremos a continuación son únicamente los valores de la T_3 y sus respectivos coeficientes en el momento del diagnóstico, en los cinco primeros años después del tratamiento con antitiroideos y en los cinco primeros años después de los tratamientos de radioyodo o de la tiroidectomía subtotal. Así como el coeficiente de valoración clínica de conjunto que hemos asignado a cada enfermo.

Para seleccionar los resultados de la T_3 en cada año hemos recogido el peor de los resultados durante ese año. Así por ejemplo la T_3 al primer año después del inicio del tratamiento con antitiroideos será el peor de los resultados obtenidos entre el primer y segundo año después de iniciar dicha terapia; el del segundo año, el peor de los resultados entre el segundo y el tercer año y así sucesivamente. Para el tratamiento con radioyodo hemos comenzado a valorar al primer año después de la primera de las dosis administradas y para la cirugía, al año de la intervención. Por tanto hemos dejado siempre un año de margen para comenzar a valorar el resultado de cada tratamiento, si bien hemos elegido en todos los casos la determinación hormonal peor durante el periodo estudiado.

Para no hacer excesivamente prolija la exposición de los resultados, ni excesivamente voluminoso el presente tomo, hemos optado por mostrar las tablas de todos los resultados de cada enfermo -uno por uno-, así como sus gráficas correspondientes en un segundo volumen anexo. Exponiendo aquí únicamente, como ya hemos explicado, las tablas de coeficientes para la T_3 que

hemos utilizado en el estudio estadístico de los datos.

COEFICIENTES ESTADISTICOS PARA LA T₃

Nº	TTO	G	INICIAL	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	C
1	AT	1	↑ ↑ 1	↑ ↑ 1	(5.00)1	(5.30)1	(4.40)1	(5.00)1						1
2	AT	1	↑ ↑ 1	(2.20)4		(1.86)5	(1.46)5	(2.24)4						4
3	AT	1	(3.00)3	(8.00)1	(1.60)5	(5.40)1	(3.50)2	(1.82)5						2
4	AT	1	(3.90)1	(1.86)5	(2.28)4	(1.52)5	(2.46)4	(2.04)5						1
5	AT	1	(3.90)1	(5.60)1	(2.52)4		(0.70)5	(1.26)5						4
6	AT+RI	2	(5.04)1	(2.48)4	(3.26)2	(3.10)2	(3.44)2	(2.72)3	(4.97)1	(1.60)5	(1.83)5			3
7	AT	1	(6.00)1	(2.75)3	(2.66)3									3
8	AT	1	(3.10)2	(0.76)5	(2.92)3	(0.84)5	(1.78)5	(1.34)5						5
9	AT	1	(2.66)3	(1.58)5	(1.26)5	(1.92)5	(2.56)4							5
10	AT+RI	2	(4.87)1	(4.08)1	(3.13)2				(3.01)3	(3.00)3	(1.16)5	(1.62)5	(1.43)5	3
11	AT	1	(8.00)1	(2.72)3	(4.70)1									1
12	AT	1		(1.82)5										5
13	AT	1	(2.50)4	(1.82)5										3
14	AT	1	(4.82)1	(6.52)1	(1.34)5	(1.90)5	(0.50)4	(1.20)5						5
15	AT	1	(2.96)3	(2.88)3	(3.50)2	(1.98)5	(3.20)2	(1.70)5						5
16	AT	1	(3.64)1	(0.62)5	(1.52)5									2
17	AT+Q	3	(6.00)1	(3.44)2					(2.20)4	(1.36)5	(1.20)5			5
18	AT+RI	2	(4.15)1	(2.39)4	(3.55)2				(0.50)4	(1.90)5	(1.38)5			3
19	AT+Q	3	↑ ↑ 1	↑ ↑ 1					(2.50)4		(1.12)5	(1.10)5	(1.38)5	5
20	AT+Q	3	(3.10)2	(1.82)5					(1.50)5	(2.12)4	(1.62)5	(1.42)5	(1.38)5	5
21	AT+Q	3	(4.90)1	(8.60)1	(0.32)2				(0.96)5	(1.44)5	(1.60)5	(1.08)5	(1.36)5	3
22	NO SE USA POR CARCINOMA													
23	NO SE USA POR AT+RI+Q													
24	NO SE USA POR AT+RI+Q													
25	Q	5	(2.60)3						(1.16)5	(1.40)5	(1.52)5			5
26	AT+Q	3	(7.40)1	(0.00)1					(3.00)3	(1.36)5				5
27	AT+Q	3	(3.30)2	(2.50)4					(2.44)4	(2.02)5	(2.40)4	(1.78)5	(2.01)5	5
28	AT+Q	3	(2.80)3	(2.35)4					(1.56)5					5
29	AT+Q	3	(4.53)1	(2.18)4					(1.29)5					5

COEFICIENTES ESTADISTICOS PARA LA T₂

Nº	TTO	G	INICIAL	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	C					
30	AT+Q	3	(3.40)	2	(1.24)	5			(1.64)	5	(1.86)	5	(2.50)	4	(1.80)	5	(0.99)	5	5
31	Q	5	(6.85)	1					(1.91)	5	(1.86)	5	(1.55)	5	(1.62)	5			5
32	AT+Q	3	(2.30)	4	(1.30)	5			(1.76)	5	(1.64)	5	(1.10)	5	(0.97)	5	(1.08)	5	5
33	AT+Q	3	(8.00)	1	(5.25)	1			(1.54)	5	(1.36)	5							5
34	AT+Q	3	↑ ↑ 1		(4.36)	1			(1.97)	5	(1.63)	5							5
35	AT+Q	3	↑ ↑ 1		↑ ↑ 1		↑ ↑ 2	(0.97)	5	(1.30)	5								5
36	AT+RI	2	(4.50)	1	(3.92)	1			(7.20)	1	(4.75)	1	(2.96)	3	(2.37)	4	(2.25)	4	3
37	AT+RI	2	(2.90)	3	(2.87)	3			(2.73)	3	(1.83)	5	(2.21)	4	(1.61)	5	(1.64)	5	3
38	AT+RI	2	(4.15)	1					(4.20)	1	(2.79)	3	(2.21)	4	(1.43)	5	(1.94)	5	4
39	AT+RI	2	(2.78)	3	(2.50)	4			(5.84)	1	(2.76)	3	(2.43)	4	(2.21)	4	(0.40)	3	4
40	AT+RI	2	(4.50)	1													(3.41)	2	2
41	AT+RI	2	↑ ↑ 1		↑ ↑ 1		(6.00)	1	(5.48)	1	(2.88)	3	(1.16)	5	(1.35)	5	(1.07)	5	4
42	RI	4	(5.26)	1					(1.44)	5	(1.87)	5	(3.08)	3	(2.33)	4			3
43	AT+RI	2	(4.32)	1	(2.85)	3			(1.50)	5	(1.18)	5	(1.09)	5					5
44	AT+RI	2	(4.46)	1	(4.10)	1			(6.00)	1	(6.00)	1	(3.53)	2	(3.20)	2			1
45	AT+RI	2	(4.49)	1	(3.00)	3			(2.10)	4	(1.64)	5	(1.65)	5					5
46	RI	4	(2.77)	3					(2.42)	4	(1.54)	5	(1.87)	5	(1.20)	5	(1.33)	5	5
47	AT+RI	2	(2.17)	4	(2.57)	4	(1.61)	5	(1.05)	5	(0.50)	4	(1.46)	5	(1.36)	5	(1.11)	5	2
48	AT+RI	2	(4.70)	1	(8.00)	1			(2.26)	4	(2.22)	4							2
49	AT+RI	2	(2.90)	3	(2.82)	3			(4.35)	1	(1.04)	5	(1.25)	5					3
50	AT+RI	2	(4.09)	1	(5.90)	1			(2.20)	4	(1.63)	5	(1.37)	5	(1.54)	5			4
51	AT+RI	2	(3.07)	3					(1.40)	5									5
52	RI	4	(1.90)	5					(1.65)	5									5
53	AT	1	(4.50)	1	(1.58)	5	(2.00)	5											4
54	AT+Q	3	(4.50)	1	(1.80)	5			(1.30)	5	(1.04)	5	(1.16)	5					5
55	AT+Q	3	(5.10)	1	(0.25)	2			(1.21)	5	(1.64)	5							5
56	AT	1	(5.68)	1	(1.02)	5	(1.50)	5	(1.32)	5									5
57	AT+Q	3	(2.60)	3	(1.50)	5			(1.50)	5	(1.10)	5	(1.24)	5	(1.40)	5			5
58	Q	5	(1.62)	5					(0.95)	5	(1.30)	5					(0.96)	5	5

COEFICIENTES ESTADISTICOS PARA LA T₃

Nº	TTO	G	INICIAL	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	C		
59	Q	5	(1.20)	5					(0.92)	5				5		
60	AT+Q	3	↑ ↑ 1	↑ ↑ 1					(1.24)	5				5		
61	Q	5	(2.46)	4					(1.36)	5	(1.32)	5	(1.40)	5		
62	Q	5	(1.78)	5					(1.70)	5	(1.60)	5	(1.86)	5		
63	AT+Q	3	(4.40)	1	(2.24)	4			(1.62)	5	(0.86)	5		5		
64	AT+Q	3	(4.50)	1	(2.10)	4		(2.74)	3	(1.22)	5	(1.56)	5	(1.16)	5	
65	AT+Q	3	(1.86)	5	(1.50)	5			(0.91)	5	(0.85)	5	(1.10)	5		
66	AT+Q	3	(4.70)	1	(2.35)	4			(0.76)	5	(1.36)	5		4		
67	AT+RI	2	↑ ↑ 1			(9.40)	1		(7.20)	1	(2.24)	4		2		
68	RI	4	(5.50)	1					(2.00)	5				5		
69	AT+RI	2	(3.47)	2	(0.87)	5	(2.89)	3	(1.60)	5				2		
70	AT+RI	2	(2.87)	3					(1.20)	5	(2.02)	5		2		
71	AT+RI	2	(10.3)	1	(1.52)	5		(2.86)	3	(1.50)	5	(2.25)	4	(1.48)	5	
72	AT+RI	2	(3.10)	2	(1.06)	5	(1.00)	5	(0.92)	5	(0.81)	5		5		
73	AT+RI	2	(3.62)	1					(3.12)	2	(2.17)	4	(0.76)	5		
74	AT+RI	2	(4.00)	1	(1.34)	5			(1.18)	5	(2.25)	4	(1.49)	5		
75	AT+RI	2	(3.50)	2	(0.95)	5	(0.97)	5	(1.30)	5	(1.54)	5	(3.49)	2		
76	AT+RI	2	(8.47)	1					(0.76)	5	(1.38)	5	(0.92)	5		
77	AT+RI	2	(2.82)	3		(3.05)	3		(2.90)	3	(3.26)	2	(2.87)	3		
78	AT	1	(3.73)	1	(0.88)	5	(2.73)	3	(1.24)	5		(0.97)	5	(1.38)	5	
79	AT	1	(5.74)	1	(4.80)	1								(1.04)	5	
80	AT	1	(2.17)	4	(1.07)	5	(1.19)	5							2	
81	AT+RI	2	(4.46)	1	(1.25)	5	(1.88)	5	(0.80)	5	(1.45)	5	(2.34)	4	(0.18)	1
82	AT	1	(3.95)	1	(0.88)	5	(4.83)	1							(1.11)	5
83	AT+RI	2	(8.00)	1	(3.57)	1	(7.16)	1	(8.00)	1					(0.93)	5
84	AT+Q	3	(3.88)	1	(2.38)	4			(6.28)	1	(3.36)	2	(0.38)	3		2
85	AT	1	↑ ↑ 1	(2.30)	4	(1.90)	5	(1.20)	5	(1.70)	5					5
86	AT	1	(4.90)	1	(3.10)	2	(2.50)	4	(2.38)	4	(1.30)	5				4
87	AT+Q	3	↑ ↑ 1					(2.10)	4	(0.66)	5			(0.91)	5	5

COEFICIENTES ESTADISTICOS PARA LA T₃

Nº	TTO	G	INICIAL	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	C
88	AT+Q	3	(7.00)	1	(4.80)	1			(0.81)	5	(0.89)	5		4
89	AT+Q	3	(5.58)	1	(2.31)	4	(0.84)	5	(1.45)	5				5
90	AT	1	(11.0)	1	(1.42)	5	(1.58)	5	(0.86)	5	(0.76)	5	(0.60)	5
91	AT	1	(3.15)	2	(1.27)	5								5
92	AT+Q	3	(2.05)	5	(1.30)	5	(2.04)	5	(1.20)	5	(1.44)	5	(1.46)	5
93	AT+Q	3	(4.48)	1	(4.14)	1	(4.24)	1	(3.52)	2	(3.34)	2	(1.56)	5
94	RI+Q	NO ENTRA EN GRUPO												3
95	AT+RI	2	(3.58)	2					(1.79)	5	(1.18)	5		5
96	AT+RI	2	(3.34)	2					(1.63)	5	(1.68)	5		4
97	AT+RI	2	(3.58)	2					(0.87)	5				5
98	AT+RI	2	(5.56)	1					(2.25)	4			(1.02)	5
99	AT+RI	2	(4.56)	1	(1.01)	5	(1.06)	5	(3.20)	2	(4.35)	1	(5.02)	1
100	AT	1	(3.37)	2	(0.93)	5	(1.47)	5	(1.24)	5	(1.11)	5		5
101	AT	1	(4.78)	1	(0.37)	3	(2.77)	3						2
102	AT	1	(3.65)	1	(0.52)	5	(3.15)	2						1
103	AT+RI	2	(5.90)	1					(1.25)	5	(0.80)	5		4
104	AT+RI	2	(1.78)	5	(1.90)	5	(3.21)	2	(0.23)	2	(0.94)	5	(1.21)	5
105	AT	1	(6.98)	1	(3.73)	1	(1.90)	5	(1.31)	5			(0.30)	2
106	AT+RI	2	(2.74)	3	(0.64)	5	(1.42)	5	(2.97)	3			(0.85)	5
107	AT+RI	2	(3.09)	2			(6.53)	1	(1.12)	5	(1.41)	5	(0.88)	5
108	AT	1	(6.00)	1	(0.98)	5	(2.10)	4	(1.26)	5	(0.97)	5	(0.84)	5
109	AT	1	(4.49)	1	(1.79)	5								4
110	AT	1	(5.97)	1	(1.21)	5	(1.19)	5	(1.56)	5	(0.74)	5	(0.97)	5
111	AT	1	(4.80)	1	(1.94)	5	(0.99)	5	(1.12)	5				5
112	AT	1	(3.34)	2	(1.08)	5	(1.23)	5						5
113	AT+RI	2	(3.32)	2										1
114	AT+RI	2	↑ ↑	1	(3.64)	1			(8.10)	1	(7.00)	1	(1.11)	5
115	AT+RI	2	(5.40)	1	(2.95)	3	(2.35)	4	(5.84)	1	(1.64)	5	(1.22)	5
116	AT+RI	2	(8.00)	1	(1.09)	5	(2.58)	4	(4.89)	1	(1.05)	5		5

COEFICIENTES ESTADISTICOS PARA LA T₃

Nº	TTO	G	INICIAL	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	C	
117	AT+RI	2	(4.55)	1	(1.62)	5	(1.10)	5	(3.45)	2	(1.35)	5		4	
118	RI	4	(6.45)	1					(2.38)	4	(1.12)	5	(0.90)	5	5
119	AT+RI	2	(3.80)	1	(2.43)	4	(1.74)	5	(2.89)	3	(3.79)	1	(2.13)	4	2
120	AT+RI	2	(4.00)	1	(4.20)	1	(1.58)	5	(7.02)	1	(1.09)	5	(3.12)	2	1
121	RI	4	(6.37)	1					(4.25)	1	(3.75)	1	(1.84)	5	1
122	AT+RI	2	(8.00)	1	(3.50)	2	(8.00)	1	(2.53)	4					2
123	RI	4	(6.50)	1					(8.00)	1					1
124	AT+RI	2	(8.00)	1	(2.03)	5	(3.42)	2	(3.80)	1	(0.80)	5			4
125	AT+RI	2	(5.08)	1	(3.06)	2	(4.35)	1	(1.36)	5	(1.45)	5	(1.45)	5	5
126	RI	4	(3.84)	1					(0.78)	5	(1.75)	5			5
127	AT+RI	2	(5.20)	1					(2.51)	4	(0.95)	5	(0.79)	5	3
128	RI	4	(4.52)	1					(0.92)	5	(0.98)	5	(1.19)	5	5
129	AT+RI	2	(4.56)	1	(6.06)	1			(0.79)	5	(1.16)	5	(0.95)	5	5
130	AT+RI	2	(5.45)	1	(6.04)	1			(1.50)	5					4
									(1.05)	5	(1.05)	5	(0.25)	2	3

**ANALISIS ESTADISTICO
DE LOS RESULTADOS
NO HORMONALES**

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS NO HORMONALES

ANALISIS ESTADISTICO DE EDADES:

Las edades en los 130 enfermos estudiados se han distribuido de la siguiente forma:

EDADES	Nº ENFERMOS	PORCENTAJE
0 a 9 años	0	0
10 a 19 años	7	5.4%
20 a 29 años	23	17.7%
30 a 39 años	20	15.4%
40 a 49 años	27	20.8%
50 a 59 años	35	26.9%
60 a 69 años	12	9.2%
más de 70 años	6	4.6%
Total	130	100%

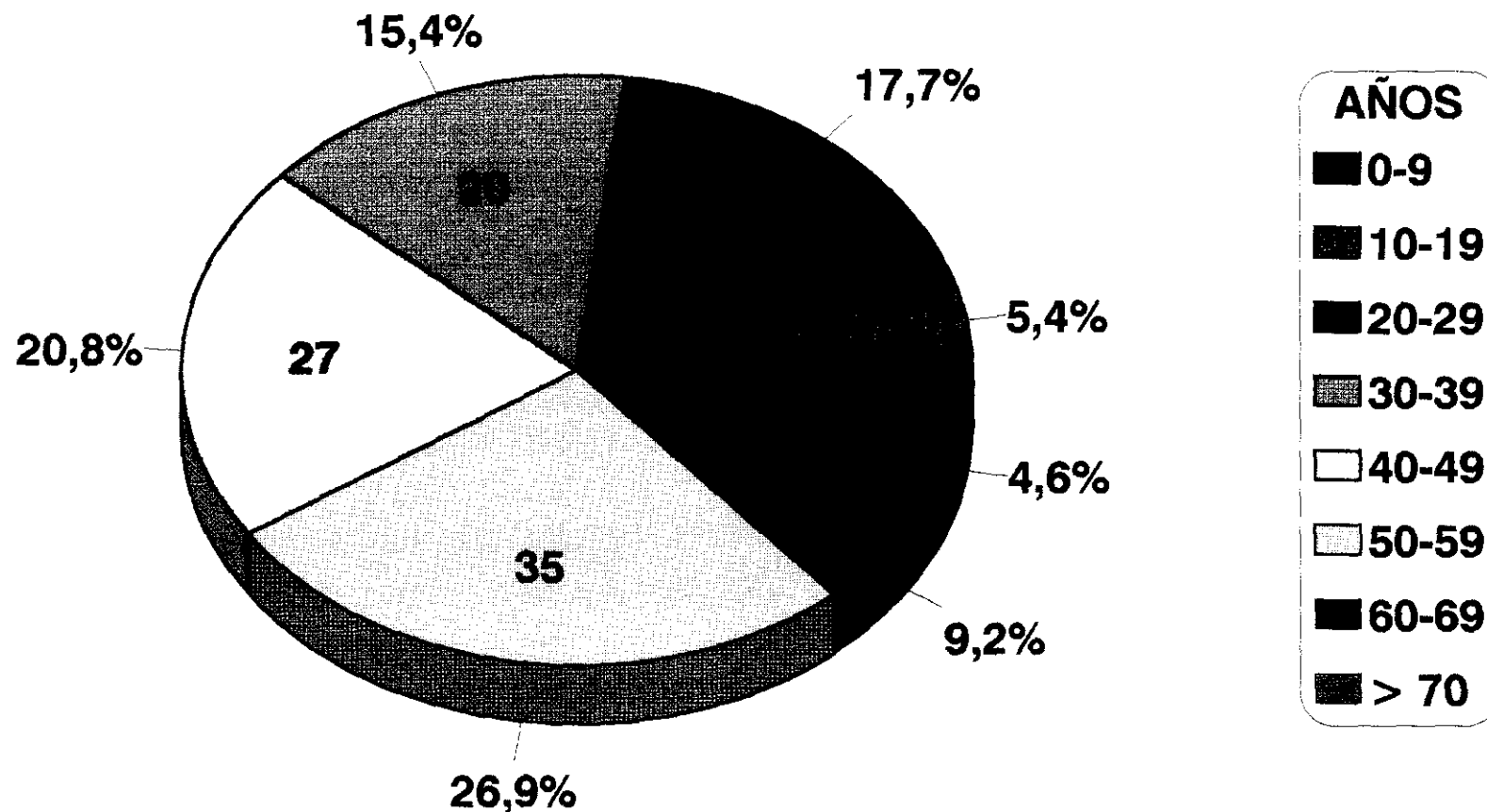
ANALISIS ESTADISTICO DE SEXO:

Como en todos los estudios publicados la mayoría de los pacientes de enfermedad de Graves-Basedow son mujeres, en una proporción cercana a 10:1.

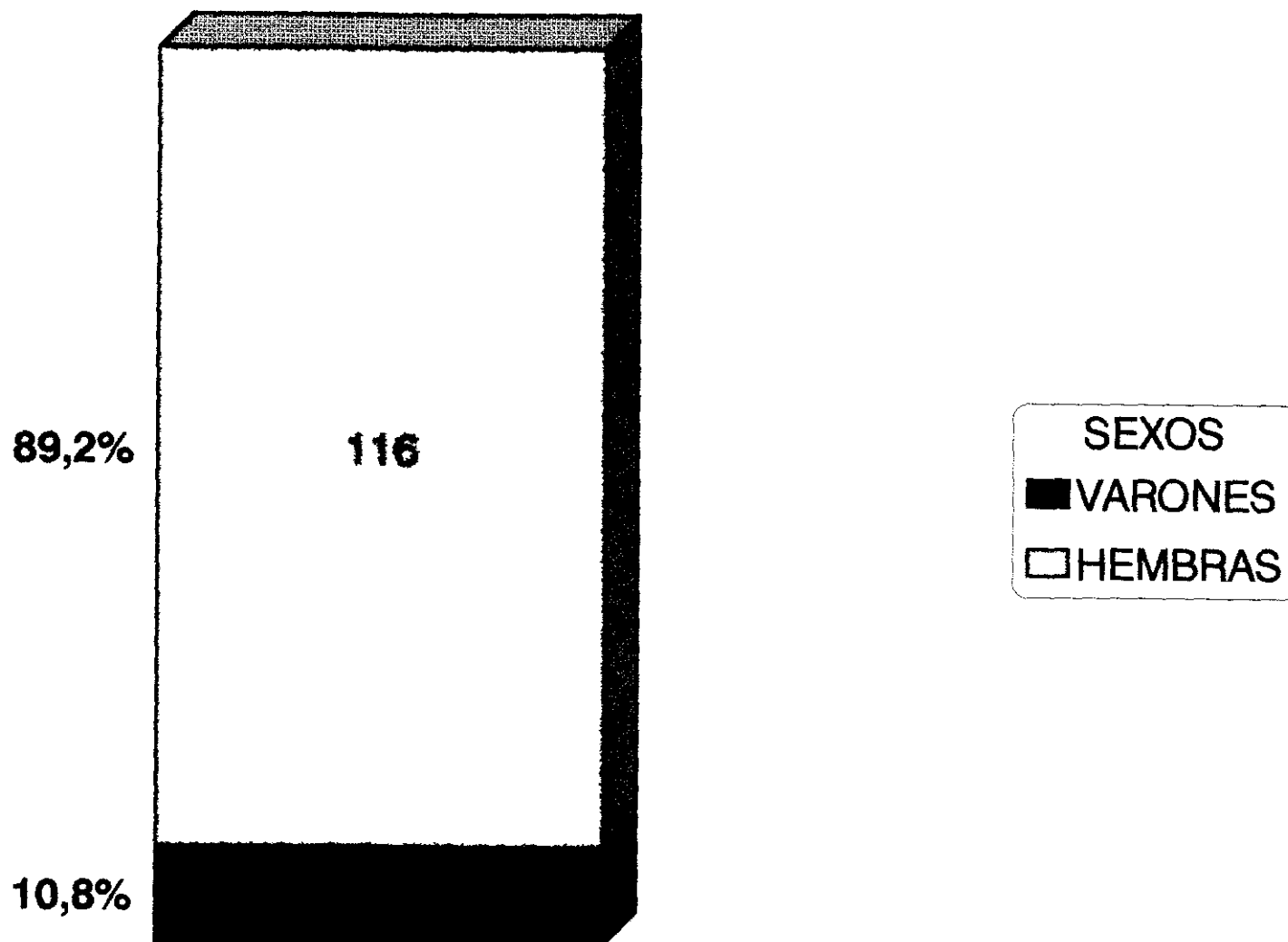
Varones: 14 → 10.8%

Mujeres: 116 → 89.2%

DISTRIBUCION SEGUN EDADES



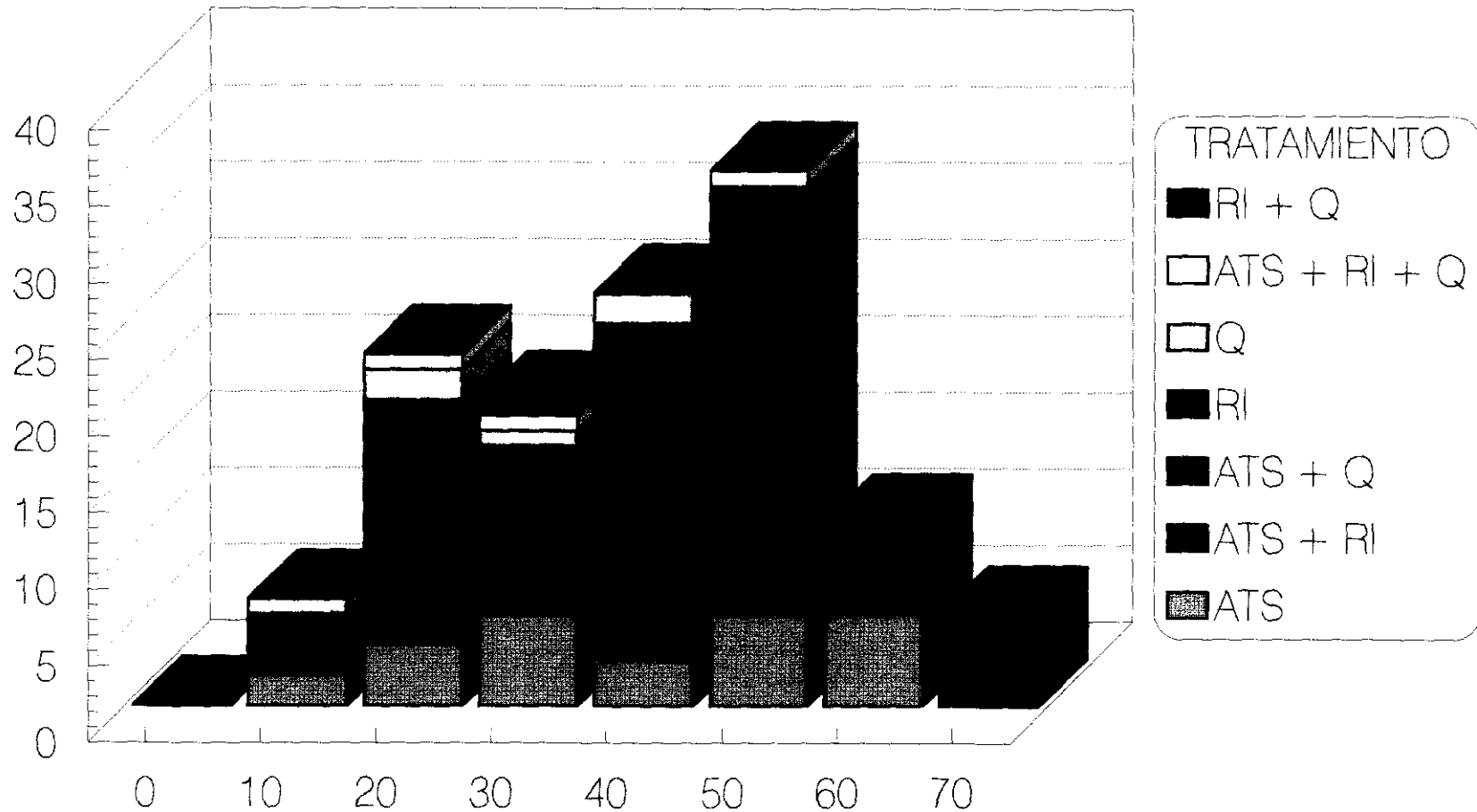
DISTRIBUCION POR SEXOS



ANALISIS ESTADISTICO DE EDADES SEGUN TRATAMIENTOS:

Edades	AT	AT+RI	AT+Q	RI	Q	AT+RI+Q	RI+Q
0-9	0	0	0	0	0	0	0
10-19	2-1.5%	1-0.8%	3-2.3%	0	1-0.8%	0	0
20-29	4-3.1%	6-4.6%	9-6.9%	1-0.8%	2-1.5%	1-0.8%	0
30-39	6-4.6%	5-3.8%	6-4.6%	0	1-0.8%	1-0.8%	1-0.8%
40-49	3-2.3%	16-12.3%	3-2.3%	3-2.3%	2-1.5%	0	0
50-59	6-4.6%	16-12.3%	8-6.2%	4-3.1%	0	1-0.8%	0
60-69	6-4.6%	5-3.8%	0	1-0.8%	0	0	0
+ 70	0	6-4.6%	0	0	0	0	0
Total	27	55	29	9	6	3	1
%	20.8%	42.3%	22.3%	6.9%	4.6%	2.3%	0.8%

EDADES DE TRATAMIENTO



Para completar el estudio de las edades en los diferentes tratamientos, se ha realizado también un análisis de la varianza. En primer lugar hemos aplicado el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la variable. Posteriormente hemos aplicado el análisis de la varianza ANOVA-1, utilizando a continuación el test de Bartlett o de homogeneidad de las varianzas y por último y como es práctica estadística habitual, para mayor seguridad, hemos estudiado la varianza con el test de Kruskal-Wallis, no paramétrico, para comparar los resultados de ambos.

TEST DE KOLMOGOROV-SMIRNOV: EDAD

Test de distribución normal

Media: 43.97

Desviación estándar: 15.23

Casos: 110

Diferencias más extremas

Absoluto	Positivo	Negativo	K-S Z	p 2-extremos
0.09027	0.05548	- 0.09027	0.947	0.332

Lo que nos indica efectivamente que la variable se distribuye normalmente.

MEDIAS DE EDAD POR GRUPOS:

Grupo	Número	Media	Desviación st.	Error st.	95% conf int por media
1	32	43.0938	14.7175	2.6017	37.7875 a 48.4000
2	51	48.6078	14.4168	2.0188	44.5531 a 52.6626
3	27	36.2593	14.4557	2.7820	30.5408 a 41.9778
Total	110	43.9727	15.2252	1.4517	41.0956 a 46.8499

ANALISIS DE LA VARIANZA ANOVA-1:

Variable: EDAD

Para variable: GRUPO

Fuente	D.F.	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Relación F	Prob F
Entre grupos	2	2726.8574	1363.4287	6.4723	0.0022
En grupos	107	22540.0608	210.6548		
Total	109	25266.9182			

Siendo $p = 0.0022$, la diferencia entre las edades de los diferentes grupos sí es significativa. Acudiendo a las medias de las edades comprobamos que para el grupo 1 la media es de 43.09; para el grupo 2 es 48.60 y para el grupo 3 es de 36.25. Es decir que los enfermos del grupo 3 son significativamente más jóvenes que los de los otros dos grupos y la edad más avanzada corresponden al grupo 2.

TEST DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE BARTLETT:

Cochrans C = Max. varianza/Suma (varianzas) = 0.3420, $p = 1.000$ (Aprox)

Bartlett = 0.009, $p = 0.991$

Varianza máxima / Varianza mínima 1.042

Se comprueba de esta forma la homogeneidad de las varianzas.

ANALISIS DE LA VARIANZA DE KRUSKAL-WALLIS:

EDAD

Por GRUPO

Rango medio	Casos	
54.05	32	GRUPO 1
64.58	51	GRUPO 2
40.07	<u>27</u>	GRUPO 3
	110	TOTAL

CASOS	Chi-Cuadrado	Significación	Chi-Cuadrado	Significación
110	10.5118	0.0052	10.5214	0.0052

Se comprueba también mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis la significatividad de la diferencia entre las medias de edades en cada grupo, ya que p resulta 0.0052 (inferior a 0.05). Hemos confirmado el resultado de ANOVA-1.

TIPOS DE TRATAMIENTOS:

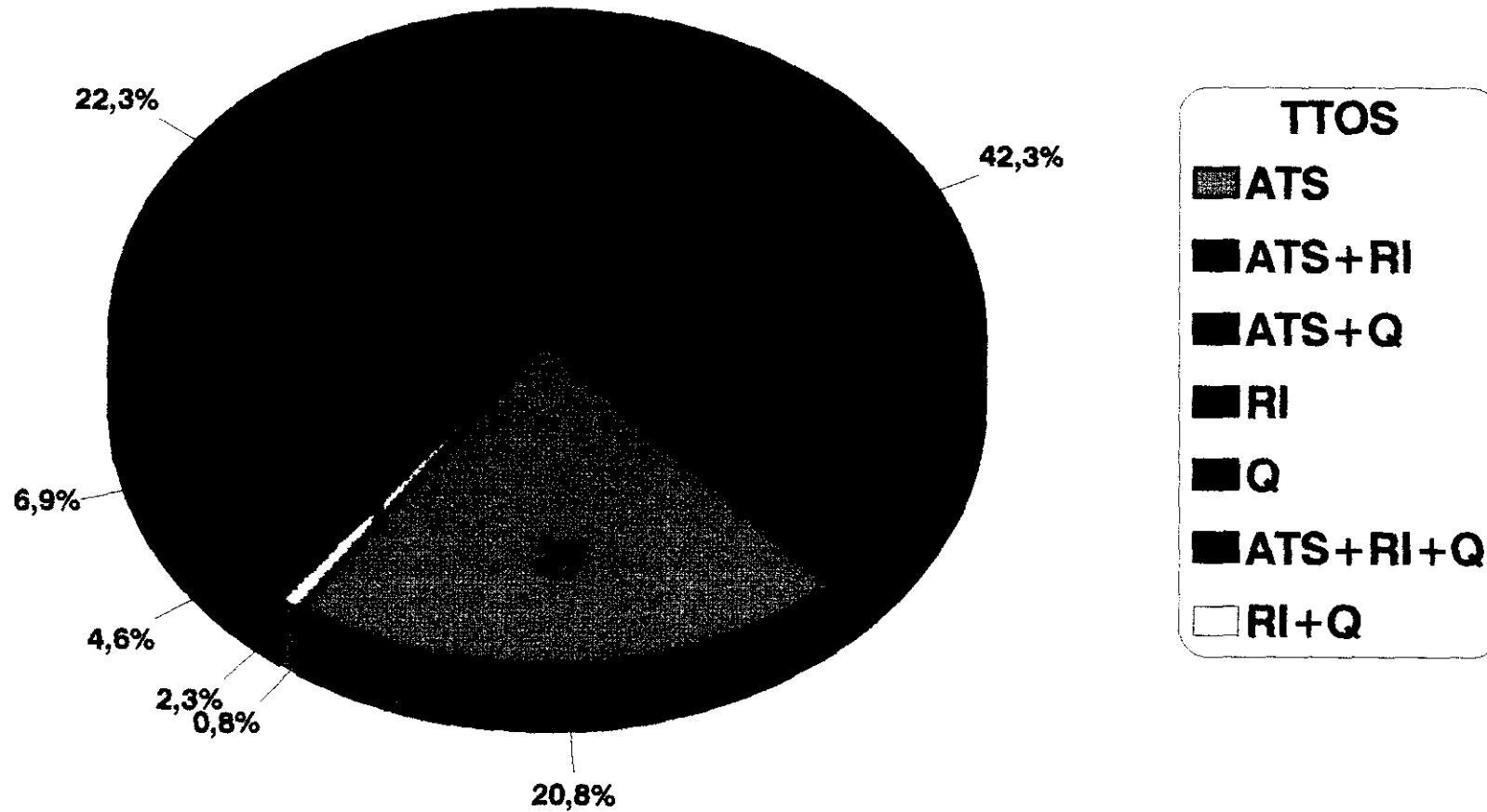
Enfermos tratados con:

- Sólo con antitiroideos	27
- Antitiroideos más radioyodo	55
- Antitiroideos más cirugía	29
- Sólo con radioyodo	9
- Sólo con cirugía	6
- Antitiroideos más radioyodo más cirugía	3
- Radioyodo más cirugía	1

Se han reintervenido dos enfermos, uno por ser un carcinoma papilar y otro por recidiva del hipertiroidismo (enfermos nº 19 y 22).

En nuestra serie hemos tenido dos carcinomas papilares (enfermos nº 1 y 22).

TIPOS DE TRATAMIENTOS



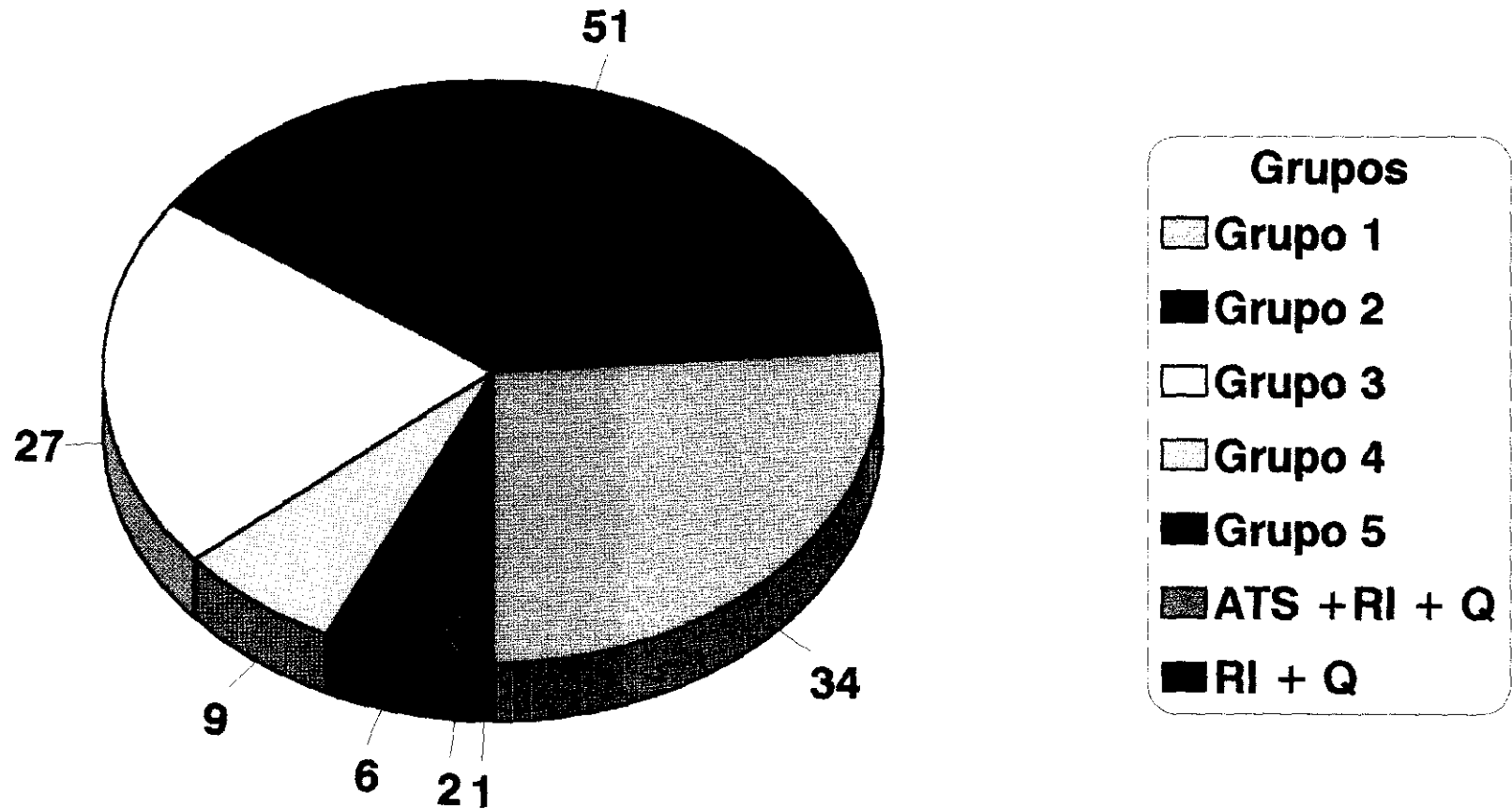
DISTRIBUCION DE ENFERMOS POR GRUPOS:

En el análisis estadístico de los resultados hormonales el número de enfermos en cada grupo no corresponde con los vistos más arriba en cada tipo de tratamiento. Esto se debe a que algunos enfermos que han sido tratados con determinada terapia no llevan el tiempo suficiente de evolución después de dicho tratamiento como para ser valorados y por tanto han pasado al grupo 1 o grupo 2, en los que sí llevaban suficiente tiempo para valoración.

GRUPO 1	34 pacientes
GRUPO 2	51 pacientes (6 pasaron al grupo 1)
GRUPO 3	27 pacientes (2 pasaron al grupo 1)
GRUPO 4	9 pacientes
GRUPO 5	6 pacientes
AT+RI+Q	2 pacientes (1 pasó al grupo 2)
RI+Q	1 paciente
TOTAL	130

En total han sido tratados con antitiroideos 114 pacientes (grupo 1 + grupo 2 + grupo 3 + AT+RI+Q).

GRUPOS DE TRATAMIENTO



DOSIS DE RADIOYODO:

Número de dosis de radioyodo por enfermo que fueron administradas:

1 dosis = 35 enfermos (52.2%)

2 dosis = 21 enfermos (31.3%)

3 dosis = 6 enfermos (8.9%)

4 dosis = 5 enfermos (7.5%)

5 o más dosis = ninguno

La dosis máxima administrada de una sola vez fue de 14.3 mCi ^{131}I .

La dosis máxima total administrada a un enfermo fue de 25.5 mCi ^{131}I .

La dosis mínima administrada a un enfermo fue de 2 mCi ^{131}I .

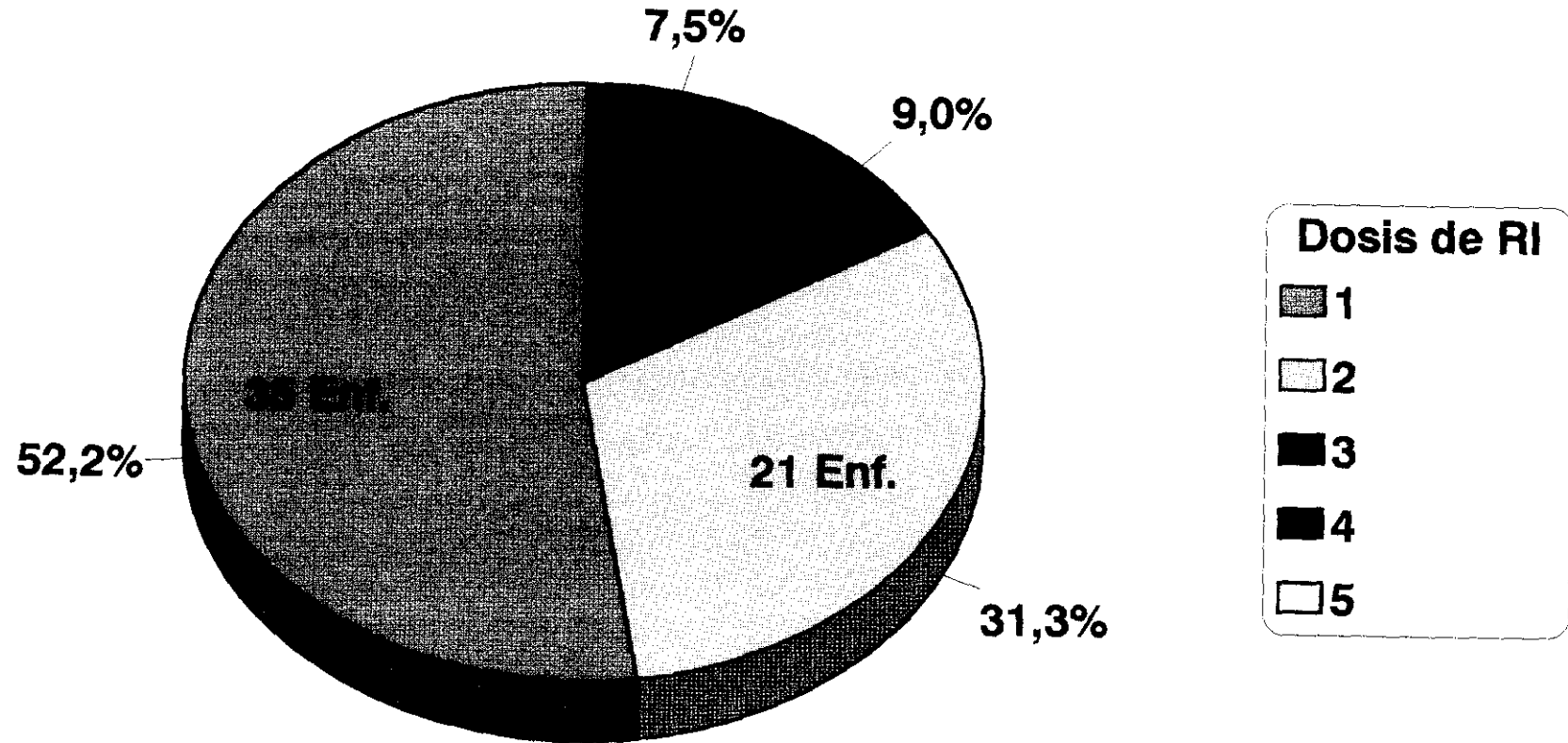
La dosis media dada fue de 7.83 mCi ^{131}I por enfermo.

TIEMPOS DE EVOLUCION:

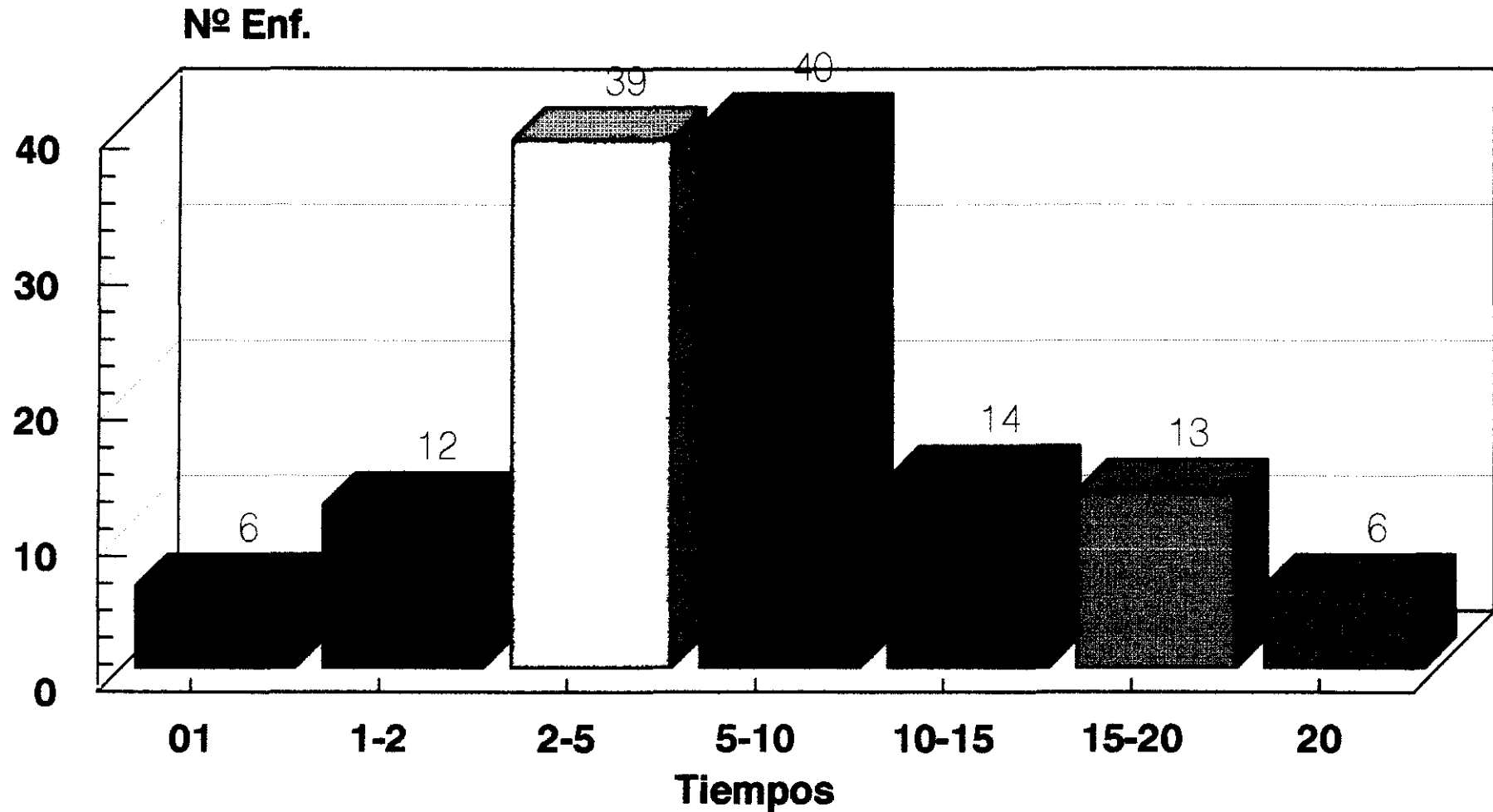
El tiempo de evolución de la enfermedad de Graves en los pacientes estudiados fue:

AÑOS	PACIENTES	
1 año	6	(4.6%)
Entre 1 y 2 años	12	(9.2%)
Entre 2 y 5 años	39	(30%)
Entre 5 y 10 años	40	(30.8%)
Entre 10 y 15 años	14	(10.8%)
Entre 15 y 20 años	13	(10%)
Más de 20 años	6	(4.6%)

Nº DE DOSIS DE RI



TIEMPOS DE EVOLUCION



TIEMPO DE TRATAMIENTO CON ANTITIROIDEOS:

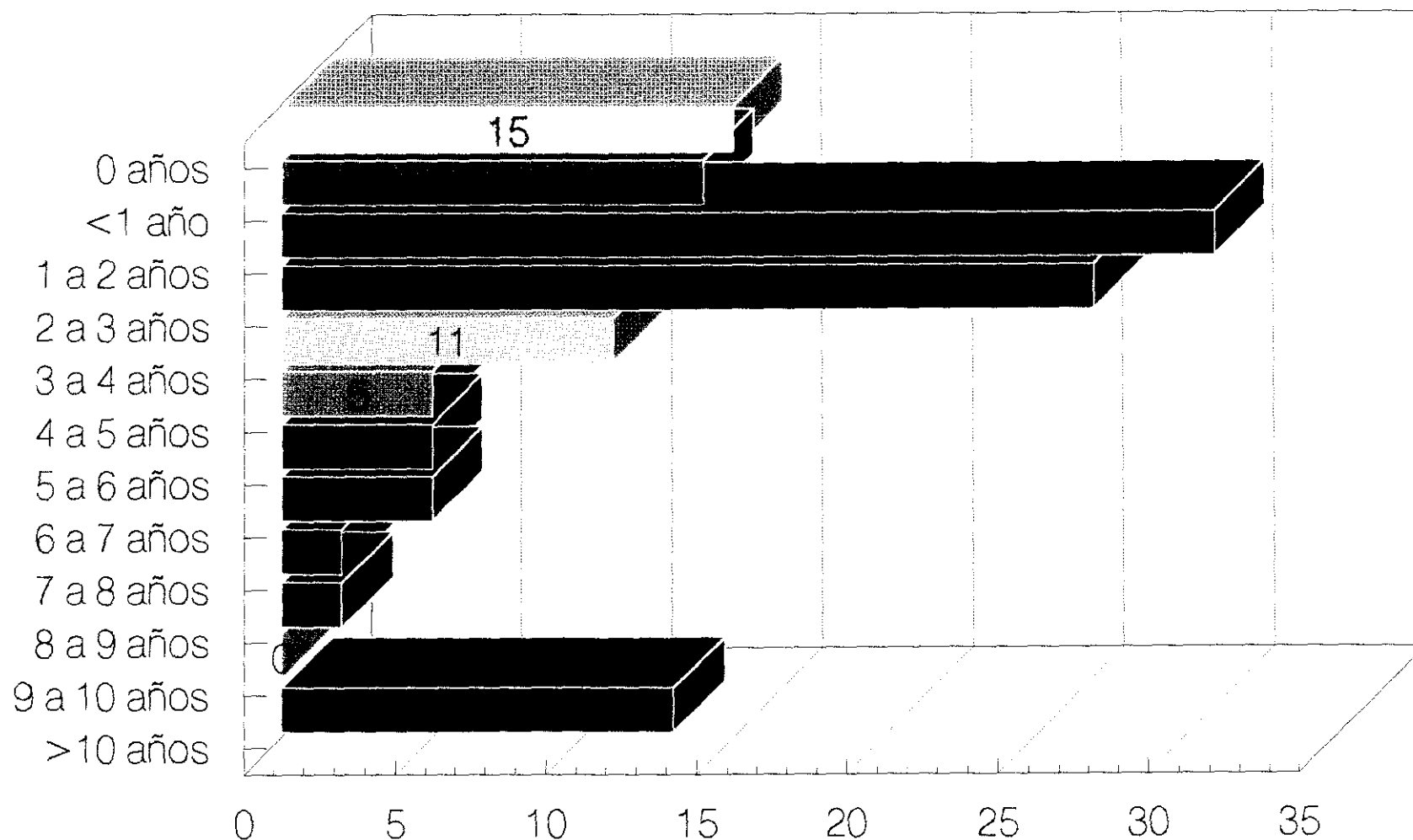
El tiempo que se mantuvo medicación antitiroidea en los enfermos de nuestra serie fue:

AÑOS	PACIENTES	
0	15	(11.5%)
> 1	14	(10.8%)
Entre 1 y 2 años	31	(23.8%)
Entre 2 y 3 años	27	(20.8%)
Entre 3 y 4 años	11	(8.4%)
Entre 4 y 5 años	5	(3.8%)
Entre 5 y 6 años	5	(3.8%)
Entre 6 y 7 años	5	(3.8%)
Entre 7 y 8 años	2	(1.5%)
Entre 8 y 9 años	2	(1.5%)
Entre 9 y 10 años	0	
Más de 10 años	13	(10%)

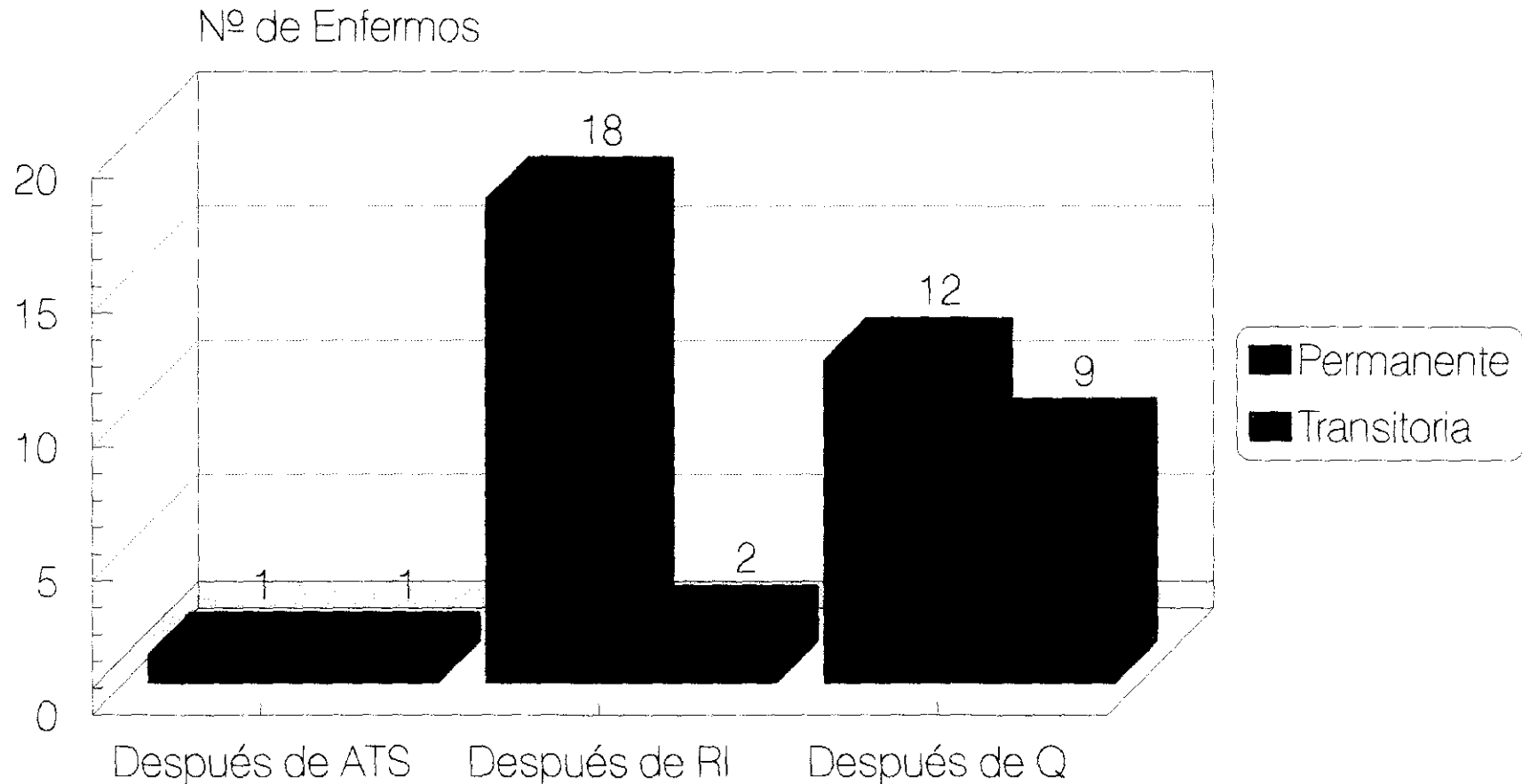
ENFERMOS QUE HAN PRECISADO TERAPIA DE SUPLENCIA:

	Permanentemente	Transitoriamente	
AT	1 (2.94%)	1 (2.94%)	de 34
RI	18 (30%)	2 (3.3%)	de 60 (G2+G4)
Q	12 (36.3%)	9 (27.2%)	de 33 (G3+G5)

TIEMPO DE TTO CON ATS



TRATAMIENTOS DE SUPLENCIA



SITUACION POSTRATAMIENTO:

	CIRUGIA	RADIO YODO	AT+RI+Q
Con ATS	1 (3%)	34 (56.5%)	1
Sin tto	21 (63.6%)	21 (35%)	1
Con tto suplen.	12 (36.3%)	18 (30%)	1
Hipofun sin tto	---	3 (5%)	---
Recidivas	1 (3%)	38 (63.3%)	1
Reintervenidos	2 (1 CA)		

EVOLUCION FUNCIONAL:

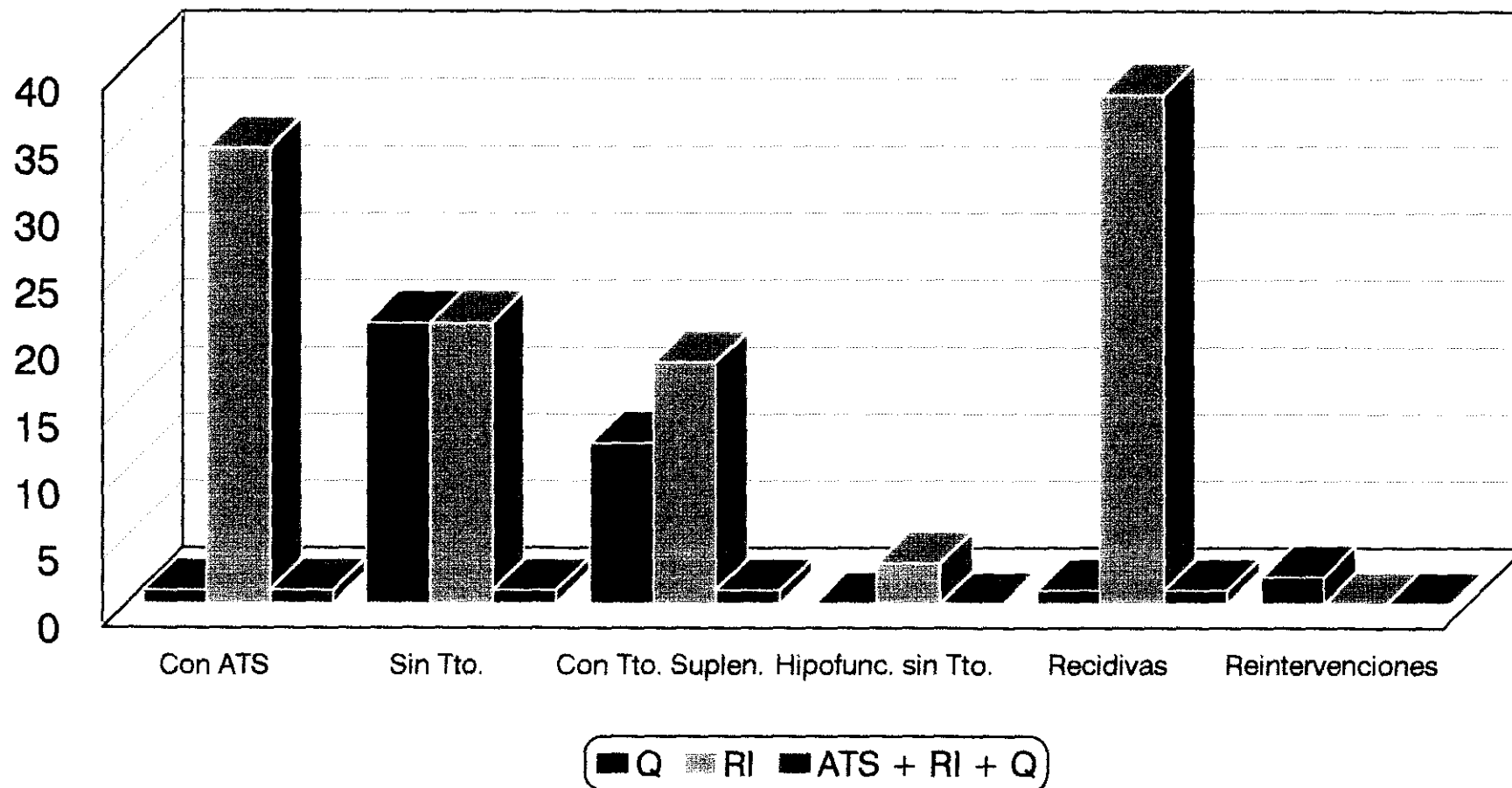
	ATS*	G. 1	G. 2	G. 3	G. 4	G. 5	G. 7	G. 8
BUENA	19 16.6%	15 44.1%	24 47%	27 100%	6 66.6%	6 100%	1	1 Q
FLUCT.	5 4.3%	4 11.7%	5 9.8%	--	2 22.2%	--	--	--
MALA	83 72.8%	15 44.1%	22 43.1%	--	1 11.1%	--	1 50%	1 RI
TOTAL	106**	34	51	27	9	6	2	1
COMPL.	1	9	--	2	--	--	--	1

(*) Tratados con ATS en todos los grupos.

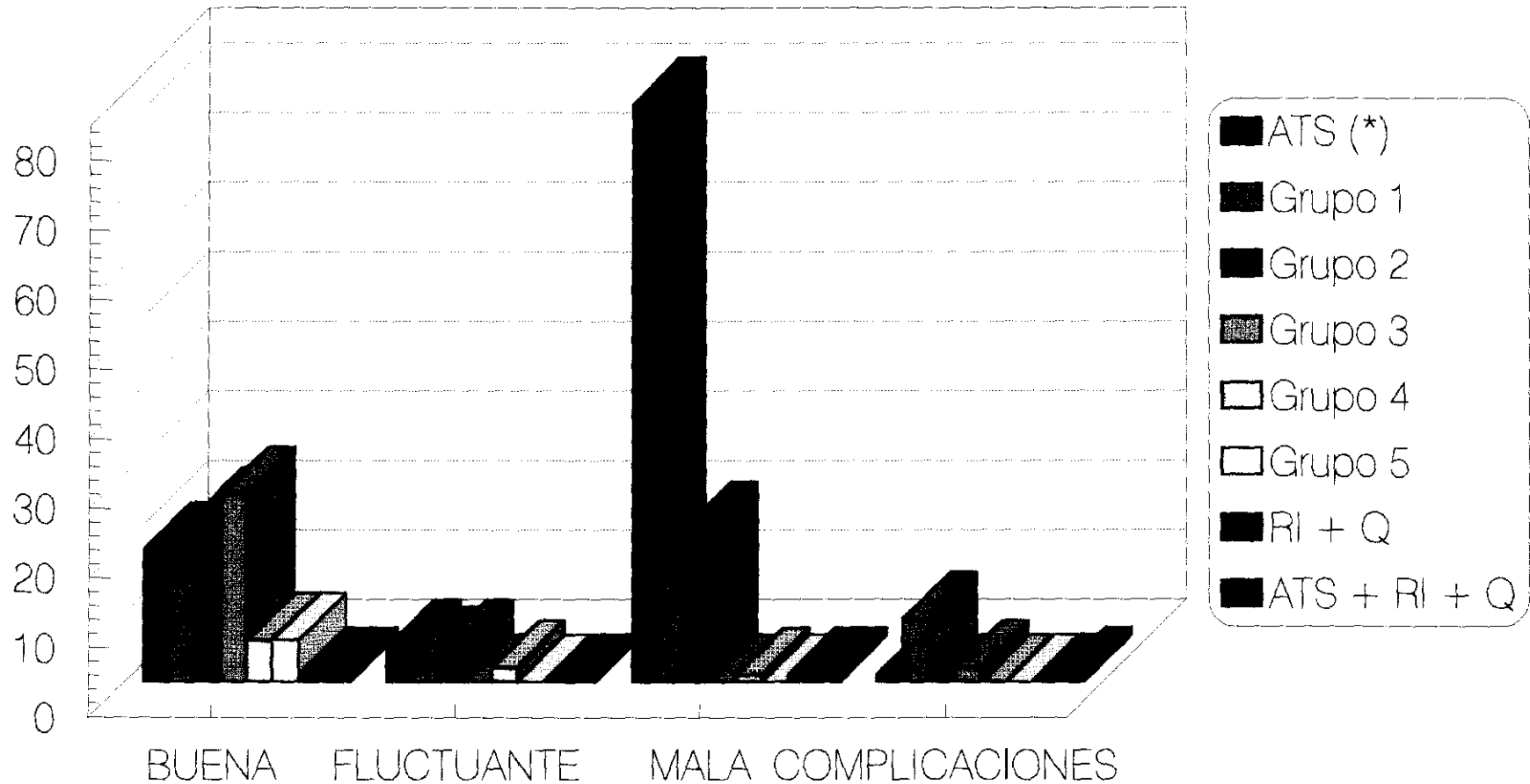
(**) 8 enfermos sin valorar, por tiempo insuficiente de tratamiento exclusivo con ATS.

Se han constatado cinco casos de alergias a antitiroideos.

EVOLUCION TRAS TTOS



EVOLUCION FUNCIONAL



(*) Todos los grupos

**ANALISIS ESTADISTICO
DE LOS RESULTADOS
HORMONALES**

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS HORMONALES

ESTUDIO N° 1:

Sumarios de INICIAL

Para niveles de GRUPO

Variable	Tipo	Media	Desv. Stand.	Casos
Para toda la población		1.5780	1.0119	109
GRUPO	1	1.5161	.9263	31
GRUPO	2	1.5686	.9435	51
GRUPO	3	1.6667	1.2403	27

Total Casos = 110

Casos perdidos = 1 o 0.9%

npar test/Kruskal inicial para grupo(1,3).

- - - - - Kruskal-Wallis ANOVA una vía.

INICIAL

para GRUPO

Rango medio	Casos	
53.76	31	GRUPO = 1
55.76	51	GRUPO = 2
54.98	27	GRUPO = 3

	109	Total

CASOS	Chi-Cuadrado	Significación	Chi-Cuadrado	Significación
109	.0777	.9619	.1159	.9437

En el presente estudio hemos analizado los valores iniciales de T_3 (sus coeficientes), esto es en el momento del diagnóstico, en los tres grupos estudiados (grupo 1: pacientes tratados exclusivamente con antitiroideos; grupo 2: pacientes tratados con antitiroideos y radioyodo; grupo 3: pacientes tratados con antitiroideos y tiroidectomía subtotal).

El análisis no paramétrico de la varianza nos da un resultado de significación de 0.9437, esto es superior a 0.05, por lo que podemos concluir que en los valores iniciales de la T_3 en los tres grupos no hay diferencia significativa, es decir aceptamos la hipótesis nula (H_0). Esto quiere decir que los pacientes no han sido previamente seleccionados al elegir el tipo de tratamiento que seguiran por su mejor o peor estado funcional previo al inicio del tratamiento. En los tres grupos partimos de un estado funcional en los enfermos en los que no hay diferencia significativa.

ESTUDIO Nº 2:

Sumarios de AÑO1

Por niveles de GRUPO

Variable	Tipo	Media	Desv. Stand.	Casos
Para toda la población		3.4066	1.6864	91
GRUPO	1	3.9688	1.5342	32
GRUPO	2	3.1212	1.7095	33
GRUPO	3	3.0769	1.7187	26

Total Casos = 110

Casos perdidos = 19 o 17.3%

npar test/Kruskall año1 para grupo(1,3).

- - - - - Kruskal-Wallis ANOVA una vía.

AÑO1

para GRUPO

Rango medio	Casos	
55.33	32	GRUPO = 1
41.45	33	GRUPO = 2
40.29	26	GRUPO = 3

	91	Total

CASOS	Chi-Cuadrado	Significación	Chi-Cuadrado	Significación
91	6.1841	.0454	6.8634	.0323

En el estudio número dos comparamos los coeficientes correspondientes a la T_3 al año de tratamiento con antitiroideos en los grupos 1, 2 y 3. Es decir antes del segundo escalón, cuando todavía no han pasado a ser tratados con la segunda terapia en caso de necesitarla, cuando todos están únicamente tratados con antitiroideos. Veamos si hay o no diferencia en los resultados hormonales al año de iniciar los antitiroideos según el grupo al que posteriormente se decidirá que pertenezcan al pasarlos a la segunda terapia.

La significación del test de Kruskal-Wallis es de 0.0323, por lo que sí es significativa la diferencia estudiada, al ser menor de 0.05.

Por lo que se concluye que la evolución al año de tratamiento con antitiroideos es diferente según los grupos. Lógicamente los enfermos del grupo 1, que no pasarán a otro tipo de tratamiento por que no lo precisarán, tendrán medias mejores (3.9688) al año, que los de los grupos 2 y 3, que sí necesitarán una terapia de segundo escalón, con medias peores al año de los antitiroideos (3.1212 para el grupo 2 y 3.0769 para el 3). Dicho de otra forma, los enfermos que fueron tratados exclusivamente con antitiroideos tenían mejores niveles de T_3 al año, mejor pronóstico, que los de los grupos que precisaron pasar posteriormente en cualquier momento a tratamiento con radioyodo o cirugía.

ESTUDIO Nº 3:

npar-tests/Friedman año1 año2.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías

Rango medio Variable

1.51 AÑO1

1.49 AÑO2

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
54	.0185	1	.8918

npar-tests/Friedman año1 año2 año3.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías

Rango medio Variable

1.90 AÑO1

2.07 AÑO2

2.03 AÑO3

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
34	.5735	2	.7507

npar-tests/Friedman año1 año2 año3 año4.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías

Rango medio	Variable
-------------	----------

2.25	AÑO1
------	------

2.55	AÑO2
------	------

2.75	AÑO3
------	------

2.45	AÑO4
------	------

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
20	1.5600	3	.6685

El estudio número tres podemos dividirlo en tres partes, aplicando en ellas el test de comparación de medidas repetidas de Friedman:

En primer lugar estudiamos si existe o no diferencia significativa entre los niveles de T_3 al primer y al segundo año después del inicio del tratamiento con antitiroideos. La significación del test de Friedman es de 0.8918, es decir que la diferencia no es significativa (pues es mayor de 0.005) entre dichas variables.

Posteriormente comparamos los niveles hormonales al primer, al segundo y al tercer año, viendo que la significación es de 0.7507, por lo que tampoco es significativa la diferencia entre estos tres años.

Por último comparamos, con el mismo test, los coeficientes obtenidos

para la T_3 en los cuatro años posteriores al inicio del tratamiento antitiroideo. La significación resultante es de 0.6685, no siendo significativa la diferencia, al igual que en los casos anteriores.

Así pues podemos concluir que no hay diferencia significativa en la comparación de los niveles de T_3 obtenidos tras el primero, el segundo, el tercero y el cuarto años posteriores al inicio del tratamiento con antitiroideos de síntesis. Lo que significa que aquellos enfermos que habían evolucionado favorablemente entre el primero y segundo año de tratamiento continuarán con buena evolución en los años siguientes. Mientras que aquellos que no remitieron en ese periodo, no lo harán en los años posteriores; por lo que será inútil continuar la terapia antitiroidea más allá de los dos primeros años.

ESTUDIO Nº 4:

Sumarios de TRAT1

Por niveles de GRUPO

Variable	Tipo	Media	Desv. Stand.	Casos
Para toda la población		3.8701	1.6251	77
GRUPO	2	3.3600	1.7930	50
GRUPO	3	4.8148	.4833	27

Total Casos = 110

Casos perdidos = 33 o 30.0%

npar test/Kruskall trat1 para grupo(1,3).

- - - - - Kruskal-Wallis ANOVA una vía.

TRAT1

para GRUPO

Rango medio	Casos	
32.96	50	GRUPO = 2
50.19	27	GRUPO = 3

	77	Total

CASOS	Chi-Cuadrado	Significación	Chi-Cuadrado	Significación
77	10.3936	.0013	13.3904	.0003

En este estudio comparamos el estado funcional de la T₃ al año después

de la primera dosis de radioyodo en el grupo 2 y de la tiroidectomía subtotal en el grupo 3. Apreciamos que la media de los coeficientes en el grupo 3 es superior (4.8148) que las del grupo 2 (3.3600). Al aplicar el test de Kluskar-Wallis la diferencia sí se muestra significativa, ya que la significación es de 0.0003.

Por consiguiente podemos afirmar que los pacientes operados muestran una diferencia significativa de mejores niveles funcionales de T_3 al año de ser operados que los de radioyodo al año de haber recibido la primera dosis. Los enfermos que han pasado a tratamiento quirúrgico han mejorado al año de forma más significativa que los tratados con radioyodo.

ESTUDIO Nº 5:

GRUPO 2.

NPAR TESTS /FRIEDMAN INICIAL AÑO1 TRAT1.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías.

Rango medio Variable

1.50 INICIAL

2.27 AÑO1

2.23 TRAT1

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
-------	--------------	------	---------------

33	12.4091	2	.0020
----	---------	---	-------

Comparamos en este estudio los niveles iniciales, al año de tratamiento con antitiroideos y al año de la primera dosis de radioyodo de los enfermos del grupo 2. La significación resultante es de 0.0020, por lo que concluimos que la diferencia entre los niveles de esos tres momentos sí es significativa.

Debemos señalar que la diferencia observada es entre el momento inicial o del diagnóstico y (AÑO1 y TRAT1); pero no entre AÑO1 y TRAT1 entre sí, ya que observamos que la media en INICIAL es de 1.50, habiendo diferencia con las de AÑO1, 2.27 y con la de TRAT1, 2.23. Pero no entre estas dos últimas.

Es decir los enfermos han mejorado en el grupo 2 significativamente comparando con el momento del diagnóstico, pero no han mejorado significativamente comparando al año de antitiroideos y al año del radioyodo.

GRUPO 3.

NPART TESTS /FRIEDMAN INICIAL AÑO1 TRAT1.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías.

Rango medio Variable

1.25 INICIAL

1.94 AÑO1

2.81 TRAT1

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
-------	--------------	------	---------------

26	31.6731	2	.0000
----	---------	---	-------

Realizamos el mismo estudio que en el caso anterior pero para el grupo 3, comparando niveles iniciales, al año de los antitiroideos y al año de la tiroidectomía subtotal. La significación resultante es de 0.0000. Evidentemente la diferencia entre los tres momentos es muy significativa.

A diferencia del caso anterior las medias presentan un gradiente en los tres momentos: 1.25 (INICIAL), 1.94 (AÑO1) y 2.81 (TRAT1). La mejoría es creciente y la diferencia es entre los tres momentos elegidos.

Los enfermos del grupo 3 están significativamente mejor en los niveles de T₃ al año de la cirugía respecto al año de antitiroideos y por supuesto respecto al momento del diagnóstico.

ESTUDIO Nº 6:

$media1 = (trat1 + trat2 + trat3 + trat4)/4.$

Sumario de MEDIA1

Para niveles de GRUPO

Variable	Tipo	Media	Desv. Stand.	Casos
Para toda la población		4.0556	1.0704	27
GRUPO	2	3.6528	1.1053	18
GRUPO	3	4.8611	.1816	9

Total Casos = 110

Casos perdidos = 83 o 75.5%

npar test/Kruskall media1 para grupo(1,3).

- - - - - Kruskal-Wallis ANOVA una vía.

MEDIA1

para GRUPO

Rango medio Casos

11.00 18 GRUPO = 2

20.00 9 GRUPO = 3

27 Total

CASOS	Chi-Cuadrado	Significación	Chi-Cuadrado	Significación
27	7.7143	.0055	8.0178	.0046

En el estudio número cuatro comparábamos las diferencias entre los grupos dos y tres al año de sus respectivos tratamientos; en el sexto estudio estadístico veremos las evoluciones a más largo plazo en ambos grupos, para así comprobar qué es lo que sucede después del año.

Para ello calculamos la MEDIA1, resultado de la media de cuatro medidas consecutivas de los coeficientes de T_3 en un periodo de cinco años, con distancias entre las observaciones no inferiores al año.

La MEDIA1 para el grupo 2 es de 3.6528, siendo para el grupo 3 de 4.8611. La p del Kruskal-Wallis es 0.0046, $p < 0.05$. Demostrándose por consiguiente que es mejor el comportamiento medio de la T_3 a lo largo de un periodo de cinco años en los enfermos tratados con antitiroideos y cirugía, que en los que se ha usado antitiroideos y radioyodo.

ESTUDIO N° 7:

GRUPO 2.

npar-tests/Friedman trat1 trat2.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías.

Rango medio Variable

1.37 TRAT1

1.63 TRAT2

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
43	2.8140	1	.0934

npar-tests/Friedman trat1 trat2 trat3.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías.

Rango medio Variable

1.56 TRAT1

1.92 TRAT2

2.52 TRAT3

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significance
32	14.8281	2	.0006

npar-tests/Friedman trat1 trat2 trat3 trat4.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías.

Rango medio Variable

1.78	TRAT1
2.06	TRAT2
3.06	TRAT3
3.11	TRAT4

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
18	15.1333	3	.0017

npar-tests/Friedman trat1 trat2 trat3 trat4 trat5.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías.

Rango medio Variable

2.04	TRAT1
2.21	TRAT2
3.38	TRAT3
3.58	TRAT4
3.79	TRAT5

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
12	12.7333	4	.0127

Hemos estudiado en los enfermos pertenecientes al grupo 2 la evolución en diferentes periodos. Hemos comparado los coeficientes de T_3 al año y a los

dos años; luego los tres primeros años entre sí; los cuatro años y hasta los cinco años siguientes a la primera dosis del radioyodo.

En la comparación entre los dos primeros años la significación es de 0.0934, lo que supone que la diferencia entre ambos no es significativa si trabajamos con un nivel de significación $\alpha = 0.05$; pero sí lo sería si trabajáramos con $\alpha = 0.1$. Es decir no existe diferencia entre los resultados al primero y segundo años después del radioyodo, si el nivel de significación usado (como a lo largo de todos los demás estudios) es 0.05.

Si comparamos los tres primeros años entre sí observamos que el rango medio se va elevando progresivamente, siendo p de 0.0006. Por tanto la diferencia entre estos tres años sí es significativa al nivel 0.05. Los enfermos tratados con radioyodo mejoran sus niveles de T_3 apreciablemente hacia el tercer año.

Al estudiar la evolución entre los cuatro años después del tratamiento la significación resultante es de 0.0017, por lo que la diferencia continua siendo significativa, de la misma manera que entre los cinco años que da como resultado una $p = 0.0127$.

Como conclusión podemos afirmar que los pacientes tratados con radioyodo no mejoran de forma significativa sus niveles funcionales de T_3 después de los dos primeros años de la primera dosis, apreciándose la mejoría

a más largo plazo, a partir del tercer, cuarto y quinto años de evolución postratamiento.

ESTUDIO Nº 8:

GRUPO 3.

npa-tests/friedman trat1 trat2.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías.

Rango medio Variable

1.43 TRAT1

1.57 TRAT2

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
21	.4286	1	.5127

npa-tests/Friedman trat1 trat2 trat3.

- - - - - Friedman ANOVA dos vías.

Rango medio Variable

1.88 TRAT1

2.13 TRAT2

2.00 TRAT3

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
12	.3750	2	.8290

npar-tests/Friedman trat1 trat2 trat3 trat4.

- - - - Friedman ANOVA dos vías.

Rango medio Variable

2.33 TRAT1

2.56 TRAT2

2.33 TRAT3

2.78 TRAT4

Casos	Chi-Cuadrado	D.F.	Significación
-------	--------------	------	---------------

9	.7333	3	.8653
---	-------	---	-------

Al igual que en el estudio anterior comparamos dentro del grupo 3 los diferentes tiempos de evolución después de la tiroidectomía subtotal.

Observamos que no existen diferencias significativas de los coeficientes de los niveles de T_3 entre los dos primeros años después de la cirugía ($p = 0.5127$), ni entre los tres años siguientes ($p = 0.8290$), ni tampoco entre los cuatro años inmediatos al postoperatorio ($p = 0.8653$).

Como vimos en los estudios cuarto y quinto, los enfermos del grupo 3 tenían una mejoría significativa al año de la intervención quirúrgica, comparados con los del grupo 2 en el estudio cuarto y comparando dentro del grupo 3 los niveles iniciales, al año de los antitiroideos y al año de la cirugía.

Con el estudio octavo comprobamos que los pacientes, que ya habían

mejorado antes del año después de la tiroidectomía subtotal, continúan en los mismos niveles funcionales, esto es bien; no habiendo diferencias significativas con el paso de los años. Así pues los enfermos operados no muestran un empeoramiento, no recidivan, después de dos, tres ni cuatro años de la cirugía; manteniéndose funcionalmente controlados y estables respecto a la remisión funcional que se consiguió dentro del primer año.

ESTUDIO Nº 9:

Sumarios de CLINICA

Para niveles de GRUPO

Variable	Tipo	Media	Desv. Stand.	Casos
Para toda la población		3.7455	1.3710	110
GRUPO	1	3.4688	1.5024	32
GRUPO	2	3.3333	1.3064	51
GRUPO	3	4.8519	.4560	27
Total Casos = 110				

npar-test/k-w clínica para grupo(1,3).

- - - - - Kruskal-Wallis ANOVA una vía.

CLINICA

para GRUPO

Rango medio	Casos	
49.52	32	GRUPO = 1
45.23	51	GRUPO = 2
82.00	27	GRUPO = 3

	110	Total

CASOS	Chi-Cuadrado	Significación	Chi-Cuadrado	Significación
110	25.0522	.0000	27.7355	.0000

El último estudio estadístico lo dedicamos a la comparación del

coeficiente clínico que hemos asignado a los pacientes con el fin de tener una visión de conjunto de su evolución completa, sus complicaciones (crisis tireotóxicas, hipocalcemias, paresias de cuerdas vocales, etc.), fluctuaciones, recidivas, desarrollo de patologías como consecuencia del estado hiperfuncional mantenido (cardiopatías, psicopatías, etc.), estados larvados de hipo o hiperfunción, así como de todas aquellas situaciones que se escapan a una valoración puramente numérica de los niveles hormonales. Quizás la asignación de los coeficientes clínicos pueda ser discutida al no tener una correlación objetiva como la de los coeficientes hormonales, pero creemos que en conjunto da una visión acertada.

Observamos que las medias de los coeficientes clínicos en los tres grupos es bastante buena en todos ellos: grupo 1, 3.4688; grupo 2, 3.3333; grupo 3, 4.8519. Todos mantienen una media por encima del coeficiente 3, que indicaría una evolución clínica intermedia.

La significatividad en la comparación de estas medias nos indica que la diferencia es muy significativa $p = 0.0000$, a favor claramente del grupo 3. Lo que nos indica que estos enfermos siguen un curso más estable, con menos fluctuaciones, con menos complicaciones globalmente, clínicamente menor sintomatología, subjetivamente mejor, etc.

DISCUSSION

DISCUSION

El estudio realizado por nosotros considera inseparablemente unidos, para el análisis estadístico de los resultados, los tratamientos efectuados con antitiroideos previamente a una de las otras dos formas de terapia; debido a que en muchos casos (sobre todo después del radio yodo) continúan aplicándose simultáneamente ambos tratamientos y aunque no sea así hay evidencias actualmente de la influencia inmunológica de los antitiroideos. Por ello creemos que la drástica separación de los tres tratamientos, como absolutamente independientes entre sí, en el análisis de los resultados sería muy engañosa; a no ser que se utilizasen pacientes tratados exclusivamente con cada uno de los tipos de terapia, lo que no se da en la práctica clínica nada más que en un porcentaje muy pequeño de los casos.

La revisión de la literatura internacional del tema que nos ocupa demuestra que ningún autor hace tal distinción, presentando como totalmente independientes los tratamientos entre sí, cosa que también nosotros hicimos en trabajos previos. Esto nos obliga en la discusión, al hablar de los resultados publicados por otros autores, a referirnos a resultados de antitiroideos, radio yodo y cirugía, independientemente y no poder hablar de resultados de antitiroideos asociados a radio yodo (grupo 2) y antitiroideos asociados a cirugía (grupo 3), como nosotros hemos expuesto en nuestra Tesis y que es en realidad como se trata a los enfermos en la práctica habitual.

Por tanto, en el intento de realizar la discusión de la forma más ordenada

posible la haremos separadamente para cada forma de tratamiento.

ANTITIROIDEOS:

Como ya hemos visto en nuestra serie han sido tratados con antitiroideos un total de 114 enfermos, de los cuales han evolucionado satisfactoriamente 19, lo que supone un 16,6%; de forma fluctuante lo han hecho 5, lo que significa un 4,3% y han tenido una evolución mala 83, esto es un 72,8%. No podemos valorar la evolución de los 8 pacientes que restan hasta completar los 114, por haber iniciado el tratamiento al mismo tiempo que la terapia con radio yodo o no permanecer sólo con antitiroideos el tiempo suficiente como para valorar su eficacia.

En las estimaciones anteriores hemos incluido todos los enfermos que han sido tratados con ATS, aunque hayan terminado posteriormente en otros grupos, pues muchos de ellos (80 pacientes) al evolucionar mal con antitiroideos han pasado a una segunda terapia. Si sólo valoramos los enfermos del grupo 1, es decir los que no han pasado a otro tipo de tratamiento, los resultados son más alentadores, acercándose a los publicados habitualmente en la literatura. De 34 enfermos pertenecientes al grupo 1 evolucionaron satisfactoriamente 15 (44,1%), de forma fluctuante 4 (11,7%) y mal 15 (44,1%).

La mayoría de los autores, como veremos a continuación, dan cifras que rondan el 40% de remisiones favorables al cabo de año o año y medio de tratamiento antitiroideo (160) (200) (201) (77) (273) (56) (117). Creemos que el excluir de estas valoraciones a los pacientes que se ven obligados a pasar a

un segundo escalón de tratamiento por no haber respondido a los antitiroideos, es dar una visión muy parcial y sesgada de la eficacia de estos fármacos y el que algunos autores los incluyan y otros no es lo que origina las grandes diferencias en los resultados publicados.

Las tasas de remisiones publicadas en los últimos 28 años en la literatura mundial oscilan entre el 23% y el 75%. Sólomente cinco autores: Hershman (123), Scazziga (232), Romaldini (225), Trabucco (271) y Lopez Rey (155) dan cifras por encima del 50%. En uno de los mayores estudios multicéntricos realizados, sobre 451 enfermos, Schleusener (235) encuentra una tasa de remisión del 49,7%, pero con un rango que oscila entre el 33% y el 70%, francamente grande.

Resumiremos en la siguiente tabla los resultados publicados:

AUTOR	AÑO	TASA DE REMISION
Hershman (123)	1966	52%
McLarty (170)	1969	23%
Shizume (243)	1970	22%
Alexander (6)	1970	48%
Wartofsky (282)	1973	14%
Greer (109)	1977	39%
Scazziga (232)	1977	65%

AUTOR	AÑO	TASA DE REMISION
Tamai (259)	1980	31%
Teng (264)	1980	40%
Hardisty (118)	1981	48%
Bouma (32)	1982	21%
Romaldini (225)	1983	73% ↑ Ds-42% ↓ Ds
Becker (22)	1984	10%-40%
Dahlberg (61)	1985	47%
Delambre (64)	1986	45%
Solomon (249)	1987	50%
Angel (12)	1988	40%-50%
Trabucco (271)	1989	59%
Schleusener (235)	1989	49,7% (33-70%)
Benker (25)	1990	50%
Wei (284)	1992	43%
Lopez Rey (155)	1993	67%

Las remisiones definitivas con antitiroideos no superan el 30%-35% (107) (273) (282) (200).

Para Hershman (123) si la recidiva ha de suceder lo hace con mayor frecuencia entre los 3 a 6 meses después de suspender el tratamiento. Es característico que en las recidivas se eleven antes los niveles de T_3 que los de T_4 , punto también señalado por Larsen (152) que da importancia especial a la determinación de T_3 (lo que apoya nuestra decisión de estudiar estadísticamente la T_3).

En la actualidad algunos autores están publicando tasas de recidivas muy altas: Meng (1987) (174) encuentra un 27% de recidivas al año y un 31.8% a los dos años, siendo el total a los diez años de seguimiento del 45.3%; Benker (1989) (26) habla de un 43-49%; hasta de un 60% a los 5 años (Hedley, 1989) (120) y (Sugrue, 1980) (257); Schifferdecker (1990) (234) habla de un 60%-70% y Schleusener (1990) (236) al año de suspender el tratamiento refiere un 50,3%. Sugrue en su estadística indica que los pacientes tratados con ATS durante menos de dos años recidivaron en un 91% antes de los cinco años. En un trabajo publicado en el año 1993, Scheidegger (233) sitúa la tasa de recidivas entre el 30% y el 80%, coincidiendo también en que la mayoría suceden entre los tres y seis meses después de suspender el tratamiento. Feldt (1993) (86) sitúa las recidivas entre el 30% y el 50% después de un tratamiento aparentemente exitoso.

Una de las controversias existentes más actuales en lo referente al tratamiento con antitiroideos es la dosificación de los mismos. Hay partidarios de dosis bajas y otros en cambio propugnan tratamientos a dosis altas. Al parecer las dosis altas tienen un mayor efecto inmunosupresor, con lo que

conseguirían remisiones más duraderas (Romaldini, 1983) (225), (Shiroozu, 1986) (242), (Duprey, 1988: obtiene mejores resultados significativamente - $p < 0.01$ - con tratamientos prolongados a dosis altas) (74). Pero para algunos autores los efectos indeseables de los ATS están en relación directa con el incremento de las dosis (Cooper, 1984) (52), (McDougall, 1991) (168), Benker (26) en un estudio con 1256 pacientes, encontró que los efectos secundarios aumentaban en el grupo de 40 mg/d frente al de 10 mg/d.

También es motivo de debate en este tipo de terapia si la dosis debe administrarse diariamente de forma única o fraccionada. Greer en 1965 (108) creyó demostrar que la dosis única era tan efectiva como la fraccionada, pero trabajos posteriores han obtenido resultados contradictorios, siendo apoyado por algunos: Shiroozu (242), Bouma (31), Cooper (52) y rechazado por otros, McCruden (167), demostró que la acción de los ATS era insuficiente después de 12 horas de su administración. En nuestra serie todos los enfermos tratados con esta medicación han seguido una pauta de tratamiento con dosis fraccionadas.

La duración del tratamiento es una de las claves en la controversia. Algunos autores propugnan una duración prolongada (Hershman, 1966; Tamai, 1980) (123) (259) para así conseguir remisiones más largas; McDougall (168) incluso habla de tratamientos indefinidos si el paciente se encuentra bien, a dosis bajas ya que los efectos secundarios se reducen considerablemente (se apoya en los trabajos de Sugrue (257) que presenta un 51% de remisiones si el tratamiento se mantiene por encima de los 2½ años y sólo un 9% si es

inferior a los dos años). Lazzarin (153) también es partidario de terapias con ATS prolongadas en casos determinados.

Otros en cambio aportan resultados similares con tratamientos entre dos y seis meses de duración (Greer, 1977: presenta con un tratamiento medio de 4.5 meses, éxito en un 38%) (109) (Bouma, 1982: refiere que después de cinco años de seguimiento permanecen en remisión el 23%) (32). Wei (284) en un estudio de la relación coste-beneficio, concluye que los tratamientos prolongados sólo elevan ligeramente la tasa de remisión con un alto coste económico. Sugiriendo que los tratamientos de seis meses son preferibles en las zonas rurales donde la economía está menos desarrollada (dicho estudio se realiza en China).

La tendencia clásica ha sido mantener el tratamiento AT durante 12 a 24 meses antes de suspenderlo, Allanic (1986) (8), Burr (1979) (presenta un fracaso de las remisiones en pacientes de corto tiempo de tratamiento de un 88%) (39), Edan (1986) (76). Meng (1987) es de la opinión de que tratamientos más prolongados de 1 ó 2 años no disminuyen el número de recidivas: en su serie enfermos tratados durante un año recidivaron al año el 27.5%, a los dos años el 32.5% y a los diez años el 43.1%; si el tratamiento se mantuvo dos años, las recidivas fueron: al año 26.4%, a los dos años 30.7% y a los diez años 46% y si el tratamiento se prolongó tres años: recidivaron el 26.7% al año, el 32.6% a los dos años y el 47.7% a los tres años (174). Benker (1990) opina que de 1 a 2 años de tratamiento es lo más razonable para permitir lograr una remisión duradera y evitar los efectos indeseables de la medicación (25).

Nosotros demostramos claramente que es justamente esta pauta tradicional la más correcta, pues los enfermos con medicación antitiroidea que remitieron lo hicieron en este periodo de tiempo y no por mucho alargar el tiempo de tratamiento se obtuvieron mejores resultados y así los pacientes que no habían mejorado antes de los dos años de tratamiento ya no lo hicieron de forma significativa. Consiguiéndose únicamente aumentar el número de complicaciones al mantener durante años y años a los enfermos con terapia antitiroidea sin haber remitido la enfermedad. Multitud de autores son de esta misma opinión (77) (160) (200).

En la actualidad todos los esfuerzos se centran en hallar un método eficaz para establecer aquellos pacientes que conseguirán una remisión definitiva con los antitiroideos y aquellos que recidivarán. Hoy por hoy no disponemos todavía de ningún índice o prueba verdaderamente fiable; se ha intentado con el test de frenación con T_3 , con el test de TRH, el TSI, el HLA, etc., con resultados muy controvertidos. Duprey (74) (75) cree que los títulos altos de Ac anti receptor-TSH están en correlación con las recidivas, siendo de esta misma opinión Teng (264). Ogris (192) por su parte cree que un test de supresión o de estimulación con TRH positivos, la normalización de los Ac anti receptor-TSH, los anti-Tg o los anti microsomales y en ausencia de un HLA-DR 3, son indicativos de una fuerte evidencia de remisión a largo plazo de la enfermedad.

Por el contrario muchos autores están de acuerdo en que no hay un método fiable para predecir las recidivas y las remisiones permanentes (Hofer,

1987) (127).

Igualmente es motivo de discusión si el tratamiento debe realizarse sólo con antitiroideos, con antitiroideos y beta-bloqueantes o con antitiroideos y hormona tiroidea combinados. Weissel (1987) (285), basándose en los resultados de un estudio Europeo y Austriaco sobre el manejo actual del hipertiroidismo por parte de los Endocrinólogos, opta por el tratamiento combinando ATS y beta-bloqueantes, creyendo que el único argumento en favor de la combinación ATS y hormona tiroidea es la falta de acuerdo del paciente. Para la preparación preoperatoria rechaza la monoterapia con beta-bloqueantes, pues según él aumenta el riesgo de crisis tireotóxicas, siendo de elección la combinación beta-bloqueantes y ATS que reduce tiempo, costes y el peligro de tormenta tiroidea. En un estudio realizado en la USSR (Gerasimov, 1992) (94), las 3/4 partes de los Endocrinólogos rusos prefirieron la asociación ATS y tiroxina.

McDougall, de la Universidad de Stanford (168), opina que la asociación de ATS y tiroxina requiere dosis altas de los primeros para inhibir totalmente la función tiroidea y mantener eutiroideo al enfermo con la opoterapia, lo que presenta dos inconvenientes, por un lado la necesidad de utilizar dos medicaciones en lugar de una sola y el aumento de efectos secundarios al utilizar dosis altas de ATS. Cita como ventajas en cambio que la tasa de remisiones es mayor, 75% frente a 42% (con dosis de ATS tres o cuatro veces mayores), y que se puede realizar la captación de ^{123}I para determinar cuándo la glándula comienza a ser supresible, lo que indicaría la remisión. A pesar de

todo, McDougall, prefiere usar la menor dosis posible de ATS que mantenga eutiroidismo al paciente y no utilizar la terapia combinada.

Perozim (1993) (207) por su parte defiende la asociación ATS y tiroxina con el fin de inhibir la secreción de TSH y reducir así la masa glandular, con lo que disminuye la producción de anticuerpos anti-receptores, estimulantes del tiroides y disminuye también la frecuencia de recurrencias del hipertiroidismo. Caruso (1992) (44) es también partidario de dicha asociación, pues en su experiencia mejoran las remisiones a largo plazo.

La mayoría de autores son partidarios de los antitiroideos como tratamiento de primera elección (Windeck, Rajasoorya) (292) (213), en ausencia todavía de un tratamiento dirigido al trastorno inmunológico causante de la enfermedad. Si el paciente recidiva después de un tratamiento suficiente con ATS debe pasarse a métodos de ablación de la glándula que es el órgano diana de la enfermedad autoinmune (127), así como en los casos de alergias a los antitiroideos y si existen síntomas obstructivos por crecimiento del tiroides (213). Para Feldt (1993) (86) el uso de ATS es simple, seguro y ventajoso.

Era clásico aducir como principal ventaja de los antitiroideos que no producían nunca como secuela un hipotiroidismo. Wood e Ingbar (297) encontraron en el seguimiento de quince enfermos veinte años después del tratamiento con ATS, un caso de hipotiroidismo franco y otro larvado; siete años después, es decir a los 27 años del tratamiento, en esos mismos pacientes

hallaron cinco casos de hipotiroidismo (33%). Irvine encontró un 10% de hipotiroidismos en sujetos tratados con ATS, entre 3 meses y 25 años después del tratamiento (132). Hirota (124) apunta que la inflamación crónica destructiva del tiroides puede ser causa de remisiones después de largos periodos de evolución e incluso causa de hipotiroidismo. En nuestra serie hemos encontrado dos de 34 pacientes tratados exclusivamente con ATS, que han precisado terapia de suplencia por hipofunción, uno de ellos de forma permanente (2.94%) y otro transitoriamente (2.94%).

En lo que se refiere a las complicaciones las principales son la agranulocitosis y la hepatitis. La agranulocitosis aparece en un 0.1% a 0.5% y es inmunológicamente mediada. El riesgo es mayor en pacientes de más de 40 años y aparece normalmente dentro de los tres meses del inicio del tratamiento (52). Las mujeres presentan un riesgo mayor. Se ha comprobado que el riesgo de padecer una agranulocitosis es de 100 veces mayor si se están tomando antitiroideos (168). La mayoría de los enfermos están asintomáticos y se descubren por recuentos rutinarios sistemáticos de leucocitos (258).

En nuestra Tesis hemos encontrado complicaciones en pacientes tratados con ATS exclusivamente en 9 casos de 34 y en uno de los que luego pasaron a otro tipo de terapia (en total 10 de 114). Las complicaciones han sido debidas bien a crisis tireotóxicas, 3 casos; bien a cardiopatías asociadas, 4 casos; a ingresos de causa psiquiátrica, 2 casos y dos a leopenia; un paciente sufrió un ACVA, y en dos hubo asociaciones de crisis tireotóxica y cardiopatía y de alteración psiquiátrica y cardiopatía.

Hemos tenido cinco casos de alergia a los tireostáticos.

Recientemente, después de más de cuarenta años de la utilización de los antitiroideos, se han realizado estudios comparando las estrategias de tratamientos en las diferentes partes del mundo, Europa, Estados Unidos y Japón entre los años 1986 y 1992. Los Endocrinólogos americanos abandonan los tratamientos con antitiroideos más rápidamente y optan por el radio yodo en la mayoría de los pacientes. Los europeos prefieren limitar el radio yodo a condiciones muy específicas y los ATS permanecen en la primera línea de tratamiento (86). Los Endocrinólogos rusos prefieren los ATS en un 91%, la cirugía en un 6% y el radio yodo en un 3%, optando por un periodo fijo de tratamiento de 18 a 24 meses en un 62%

Todo lo anteriormente reseñado nos hace poner en duda que realmente el tratamiento con antitiroideos sea el tratamiento de "elección" en la enfermedad de Graves-Basedow. Pues ni sus resultados ni sus ventajas así lo indican.

En resumen podemos señalar que a la hora de plantearnos la elección del tratamiento con antitiroideos debemos tener en cuenta las siguientes desventajas:

1. Las elevadas dosis que deben administrarse.
2. La dosificación fraccionada que debe prescribirse debido a su vida media corta, con tres o cuatro tomas al día. Lo que conlleva un alto índice de abandonos, olvidos, no llevando el tratamiento en muchos casos

como sería de desear.

3. La necesidad o la opción por parte del médico en muchas ocasiones de asociar tiroxina, con lo que empeoramos el seguimiento correcto, agravándose lo señalado en el punto anterior.

4. Los antitiroideos no tratan por sí el aumento de tamaño de la glándula, creciendo esta durante el tratamiento en un elevado número de casos.

5. La necesidad de mantener un tiempo prolongado el tratamiento con lo que aumentan las molestias, olvidos, disgresiones, malos controles, etc. Esto obliga a consultas médicas periódicas y frecuentes, con el fin de realizar un buen control y un ajuste adecuado de las dosis y realizándose por tanto gran número de determinaciones hormonales, lo que encarece exageradamente a la larga la pretendida economía de este tipo de terapia.

6. En el 60% al 70% de los enfermos tratados con esta medicación vamos a fracasar después de uno o dos años, si mantenemos más tiempo el tratamiento aumentamos el riesgo de complicaciones (cardiopatías, alteraciones psiquiátricas, etc), al igual que si elevamos las dosis podemos provocar efectos secundarios con más frecuencia.

Por tanto podemos concluir que la utilización en primer lugar de los antitiroideos es con la esperanza de que tenga lugar una remisión espontánea y definitiva de la enfermedad autoinmune. Pero si no lo logramos en el transcurso de uno, o máximo dos años, deberemos pasar a otro tipo de tratamiento.

RADIO YODO

En nuestra serie los resultados de los tratatamientos con radio yodo, ya expuestos, podríamos resumirlos de la siguiente manera:

En conjunto podemos decir que de los enfermos tratados en el grupo 2 (asociación de ATS y radio yodo) evolucionaron de forma satisfactoria, después del tratamiento con RI y hasta el momento de nuestro estudio, 24 pacientes de los 51 de este grupo lo que supone un 47%. La evolución la hemos considerado fluctuante en 5 enfermos, un 9.8%. Y han evolucionado mal 22 enfermos, un 43.1%. No hemos observado ninguna complicación digna de mención en este grupo.

De los 9 enfermos del grupo 4, tratados únicamente con radio yodo, 6 evolucionaron bien (66.6%), 2 de manera fluctuante (22.2%) y siguió una mala evolución 1 paciente (11.1%). Tampoco encontramos ninguna complicación en estos enfermos.

Precisaron tratamientos de suplencia de forma transitoria, 2 enfermos (3.3%, de 60 estudiados, grupos 2 y 4). Permanentemente toman tratamiento de suplencia 18 pacientes, un 30%.

Después del tratamiento con radio yodo y hasta el final de nuestro seguimiento de los 60 enfermos de los grupos 2 y 4, precisaron tomar antitiroideos en algún momento después de la primera dosis, 34 de ellos

(56.6%). Finalmente se mantuvieron sin ningún tratamiento, eutiroides, 21 enfermos (35%). Como ya hemos dicho, 18 acabaron hipotiroideos con terapia de suplencia permanente (30%). Tres pacientes al final de nuestro estudio se hallaban hipotiroideos sin ningún tratamiento (lo que demuestra la dificultad del tratamiento y seguimiento de estos sujetos). Tuvieron recidivas en algún momento después de la primera dosis de radio yodo un total de 38 enfermos, esto es el 63.3%.

El principal problema de este tipo de tratamiento ha sido clásicamente el hipotiroidismo permanente -cuya incidencia va aumentando con el paso del tiempo-, si bien también se da el denominado hipotiroidismo temprano (instaurado al año de finalizar el tratamiento). Este último se debe al efecto ablativo inmediato del ^{131}I y está en relación directa con la dosis administrada. Se ha intentado resolver este problema utilizando dosis bajas de radio yodo (Goolden) (100). Pero entonces muchos de los pacientes persisten hipertiroideos precisando antitiroideos o nuevas dosis de radio yodo. Algunos autores prefieren utilizar dosis ablativas del isótopo radiactivo desde el primer momento (293), logrando una rápida remisión pero quedando la casi totalidad de los enfermos hipotiroideos permanentemente.

Se citan como ventajas del RI que no precisa ingreso hospitalario, que se acepta fácilmente por los pacientes, que es barato, simple, cómodo y carece de efectos secundarios (245). A las dosis empleadas no se ha demostrado un aumento del riesgo de sufrir neoplasias (carcinogénesis), ni produce alteraciones gonadales o genéticas (103). Algunos autores sí achacan

el escaso número de carcinomas asociados a la enfermedad de Basedow a tratamientos previos con RI (273). En nuestra serie los dos casos de carcinoma no habían sido tratados previamente con radioyodo.

En el año 1993, Segers (238) ha publicado tres casos de complicaciones precoces después del radio yodo en el hipertiroidismo, la más llamativa es un caso en el que previamente no existía enfermedad ocular y se desarrolló a los dos meses del RI una oftalmopatía endocrina resistente al tratamiento. Algunos autores habían afirmado que el tipo de tratamiento no tenía ninguna influencia en el curso clínico de la oftalmopatía (Sridama,1989) (254), en cambio otros refieren un aumento de las evidencias de empeoramientos de la enfermedad ocular a menudo después del tratamiento con radio yodo (Farrar) (85). También se han detectado disminuciones de la concentración de calcitonina en pacientes tratados con ^{131}I , con el consiguiente riesgo de osteoporosis a largo plazo (Bayraktar, 1990) (20). Un grave problema al extenderse el uso del radio yodo, es la administración inadvertida a embarazadas en las primeras semanas de gestación, lo que puede producir hipotiroidismo fetal (85).

Los antitiroideos pueden ejercer, al parecer, un efecto radio protector a nivel tiroideo. Presentando los pacientes tratados con antitiroideos previamente menor incidencia de hipotiroidismos tempranos, pero al ser más refractarios al RI precisan más dosis total y mayor número de dosis (254) (48).

Han sido propuestas multitud de pautas de tratamiento de la enfermedad de Basedow con ^{131}I . Desde administrar una dosis fija en todos los casos, hasta

utilizar métodos complicadísimos para calcular las dosis a administrar. Unos intentan evitar la segunda dosis, en cambio otros la administran sistemáticamente. Todo esto hace tremendamente difícil la comparación de los resultados publicados. Para ello nos referiremos a los trabajos publicados por diversos autores según las dosis de RI utilizadas.

Autores que han administrado dosis convencionales de ^{131}I , resultados al año:

AUTOR	mCi	% HIPOFUN.	% HIPERFUN.
Dunn (1964) (73)	8	20%	--
Nofal (1966) (189)	10-20	41%	10%
Hagen(1967) (115)	7.4	33%	--
Burke(1969) (38)	9	31%	--
Douglas(1973) (72)	8.8	38%	--
Cevallos (1974)(47)	7.4	40%	6%*
Von Hofe (1978)(281)	10	69%	19%
Cunnien (1982) (57)			
1957	7.3	50%	--
1967	11.8	78%	--
1977	13.8	91%	--

(*) A los 5½ años.

En un estudio realizado a los dos años de tratamiento, Sanchez Martin y Herrera (228), sobre 113 casos, encontraron buenos resultados en un 55%, hipotiroidismo en un 27% y recidivas en un 18%. Por su parte Bricaire (36) y Greig (1973) (111) obtuvieron un 40% de hipotiroidismos a los diez años.

Autores que han administrado dosis bajas de ^{131}I , resultados al año:

AUTOR	mCi	% HIPOFUN.	% HIPERFUN.
Smith (1967) (246)	2.8	4%	65%
Hagen (1967) (115)	3.6	6%	17%
Goolden (1969) (100)	3	5%	38.5%
Glenon (1972) (95)	2.7	4%	- -
Rapoport (1973) (214)	3.6	7%	54%
Roudebush(1977)(227)	3.9	10%	24%
Sridama (1984) (254)	4	12%	33.5%
Goolden (1986) (101)	- -	10%	36%

A los dos o tres años de seguimiento continúan hipertiroideos entre el 30% y el 46%, por lo que muchos continúan con tratamiento con ATS.

Esto por lo que se refiere a la incidencia de hipotiroidismos tempranos. La incidencia de hipotiroidismo permanente es de un 3% anual constante (Goolden, 1986) (101), no influyendo la dosis administrada. Por lo tanto la

administración de dosis bajas de RI reduce la incidencia de hipotiroidismo temprano pero aumenta la tasa de recidivas, prolonga el tiempo necesario para las remisiones y sin embargo no reduce la incidencia de hipotiroidismo tardío. Por todo ello en la actualidad, algunos autores (Simó, 1988) (245), tienden a no utilizar dosis bajas en pacientes tratados previamente con antitiroideos durante periodos prolongados.

Como ya dijimos otros prefieren las dosis ablativas desde un primer momento (293) (138). Tiene como ventaja que estos pacientes no necesitan un seguimiento prolongado, como a los que se les administraron dosis bajas, en espera de que aparezca un hipotiroidismo tardío, siendo además la terapia de suplencia de mucho más fácil manejo que los antitiroideos.

En la actualidad se tiende a utilizar dosis calculadas individualmente para cada enfermo siguiendo diferentes pautas que varían según los autores, se suelen tener en cuenta en estos cálculos diferentes parámetros entre los que podemos citar: edad, sexo, tratamiento previo con antitiroideos, dosificación de T_3 y T_4 previas al RI, peso del tiroides estimado mediante gammagrafía, actividad total administrada de ^{131}I , número de dosis de ^{131}I , captación máxima, periodo medio efectivo de eliminación, etc. (245). Watanabe (1993) (283) propone un nuevo método para calcular la vida media eficaz del radio yodo (indispensable para calcular la dosis de radio yodo absorbida) en el que sólo utiliza una medición de la captación, cuando generalmente se precisaban varias valoraciones.

Una de las fórmulas más utilizadas y sencillas es:

$$\frac{DOSIS}{(mCi)} = \frac{\text{peso de la glándula en gr} \times \mu Ci/gr \text{ calculado}}{\text{captación } I^{131} \text{ 24 horas} \times 1.000}$$

Autores que han utilizado dosis individualizadas de ^{131}I , resultados al año:

AUTOR	RAD	% HIPOFUN.	% HIPERFUN.
Green (1964) (106)	7000	9%	21%
Smith (1967) (246)	7000	8%	44%
Blahd (1972) (28)	7000	10%	24%
Steinbach(1979)(255)	5000	20.8%	12.5%
Holm (1982) (128)	6000	8%	9%
Simó (1988) (245)	5000	25.9%	3.4%

Al parecer, si bien se ha reducido con las dosis calculadas individualmente el hipotiroidismo temprano a alrededor del 10% en la mayoría de los autores, a largo plazo persiste una incidencia muy elevada, entre el 43% y 71%, manteniéndose la incidencia acumulativa de un 3% por año (12). Codaccioni (49) publica un 50% de hipotiroidismo tardío a los 5 años y un 70% a los 10 años.

Es evidente que el control de estos enfermos es difícil, tienden a fluctuar funcionalmente, precisan antitiroideos y con el tiempo acaban con terapia de suplencia, incluso el control estable con tiroxina es mucho más complicado en los tratados con RI que en los que la ablación se ha producido quirúrgicamente, como se aprecia perfectamente en la evolución de los pacientes que presentamos en nuestro estudio.

En líneas generales a los pacientes tratados con ^{131}I que presentamos se les ha administrado dosis bajas y repetidas, en un intento de evitar el hipotiroidismo temprano. De los 68 enfermos a los que se administró RI, 35 recibieron una sola dosis (52.2%), 21 pacientes recibieron dos dosis (31.3%), 6 recibieron tres dosis (8.9%), 5 recibieron cuatro dosis (7.5.%) y ningún enfermo recibió cinco o más dosis. Uno recibió una dosis ablativa por carcinoma papilar.

La dosis máxima administrada de una sola vez fue de 14.3 mCi ^{131}I . La dosis máxima total fue de 25.5 mCi. Resultando una dosis media de 7.83 mCi.

Algunas indicaciones del radio yodo parecen claras: cuando el enfermo rechaza la cirugía a pesar de estar indicada, cuando recidiva el hipertiroidismo después de la tiroidectomía subtotal y cuando existen enfermedades asociadas que contraindican la cirugía. Pero en otras muchas indicaciones no hay acuerdo en los autores.

Estudios recientes han demostrado las diferencias en la forma de tratar

esta enfermedad en diferentes países (Glinioer, 1987) (97) (Solomon, 1990) (250), así por ejemplo los Endocrinólogos americanos prefieren el radio yodo en un 69%, mientras que en Europa se prefieren los antitiroideos en un 77% (85).

Cabe señalar que los pacientes tratados con radio yodo precisan controles indefinidamente de la función tiroidea por la alta incidencia acumulativa, lo que encarece mucho a largo plazo la aparente economía de este tipo de tratamiento, debido a las visitas periódicas al Endocrinólogo, las determinaciones hormonales, etc.

CIRUGIA

Los resultados, ya expuestos, para la tiroidectomía subtotal son resumidamente: fueron tratados en el grupo 3, 27 enfermos (antitiroideos y cirugía) y en el grupo 5 (sólo cirugía) 6 pacientes. Un enfermo fue tratado primero con RI, fracasando el tratamiento y luego con cirugía, remitiendo la hiperfunción. Podemos considerar que funcionalmente los 33 pacientes han evolucionado satisfactoriamente, ninguno tuvo una función postoperatoria que pueda calificarse como mala. De ellos 12 han precisado tratamiento con tiroxina permanentemente (36.3%) y 9 de forma transitoria (27.2%).

Sólamamente 1 paciente precisó tomar antitiroideos después de la intervención (3%). Permanecieron eutiroideos sin ningún tratamiento 21 (63.6%) y, como hemos dicho más arriba, 12 desarrollaron una hipofunción permanente necesitando tiroxina (36.3%), controlándose todos ellos perfectamente. No encontramos ningún hipotiroidismo sin tratar como en el caso del RI, lo que es muy indicativo de lo fácil que resulta el seguimiento de estos enfermos y su correcto control funcional.

Únicamente hubo un caso de recidiva (3%), que fue reintervenido, manteniéndose después de la segunda intervención normofuncionante y sin necesidad de terapia de suplencia, con una magnífica evolución a largo plazo. La otra reintervención se debió a un carcinoma papilar.

Hay dos enfermos que precisaron ser tratados con antitiroideos, radioyodo y cirugía. Una evolucionó muy mal: tras mostrarse resistente a los ATS,

fue tratada con dos dosis de RI (7 y 4 mCi), continuando con ATS (se le cambió a Propiltiouracilo), tuvo que ser intervenida practicándosele una tiroidectomía casi total, al mes se le administró una tercera dosis de RI (6 mCi), siguió con Tiouracilo remitiendo temporalmente durante año y medio y recidivando después. A los seis meses de la recurrencia de la hiperfunción sufrió un accidente cerebro vascular agudo, quedándole una hemiplejia como secuela a los 33 años de edad. Por el contrario la otra enferma que fue tratada con las tres terapias evolucionó mal con ATS y tras RI, pero remitió después de la cirugía manteniéndose eutiroidea y sin terapia de suplencia.

Hemos hallado en nueve enfermos baches hipofuncionales en los primeros meses después del tratamiento quirúrgico, entre el primero y el sexto mes, que se resolvieron sin necesitar opoterapia permanente y únicamente de forma transitoria durante pocos meses. Se debe al tiempo que tarda el eje hipotálamo-hipofisario en estimular el tejido tiroideo remanente y este en superar el trauma quirúrgico respondiendo a dicho estímulo. Una vez responde la función se normaliza sin más problemas.

En cuanto a las complicaciones hemos encontrado 2 casos de paresia de cuerdas vocales, uno unilateral (al que se asoció una hipocalcemia transitoria) que recuperó funcionalmente la voz y el otro bilateral. En dos casos apareció una crisis tetánica en el inmediato postoperatorio que fueron resueltas sin ningún problema, recuperándose en breve plazo -siempre antes de los seis meses- y sin ninguna morbilidad posterior. Sólomente ha habido un caso de hipoparatiroidismo definitivo, en una enferma reintervenida por un carcinoma

papilar y que no ha sido valorada funcionalmente en este grupo.

No apareció ninguna crisis tireotóxica postoperatoria, gracias a la óptima preparación preoperatoria a la que fueron sometidos todos los pacientes. Tampoco ha habido ninguna mortalidad.

En la revisión de la literatura mundial es curioso observar la diferentes tendencias y valoraciones que se hacen de la indicación quirúrgica dependiendo de la zona geográfica donde trabaje el autor. Los autores italianos, franceses, alemanes y japoneses defienden la cirugía como terapia de elección, mientras que los americanos tienden claramente al radio yodo.

Para Nicolosi (Univesidad de Cagliari) (188) la cirugía es el método que determina una rápida y permanente curación en un porcentaje mayor de pacientes que el RI o los ATS (Becker, 1984) (22) (Kaplan, 1987) (133). Codaccioni (49) afirma que la cirugía obtiene la desaparición de la tirotoxicosis en todos los casos dentro de los 6 meses.

Los resultados funcionales presentados son:

AUTOR	REMISION	HIPOFUN	RECIDIVA	Gr. tej.
Beahrs (1968) (21)	53.9%	42.8%	3.3%	4
Perzik (1976) (208)	0	100%	0	0
Edis (1978) (77)	- -	4-40%	< 5%	?

AUTOR	REMISION	HIPOFUN	RECIDIVA	Gr. tej.
Klement (1979) (141)	82%	6%	12%	8-10
Sugrue (1980) (257)	45.2%	26.5%	28.3%	?
Klioua (1980) (142)	52.5%	32%	15.5%	Variab.
Makiuchi (1981) (159)	88.1%	2.3%	9.6%	> 10
Noguchi (1981) (190)	86.4%	5.8%	7.7%	3-12
Farnell (1981) (84)	24%	75%	1%	2-4
Simms (1983) (244)	66.8%	30%	3.2%	?
Turrion (1983) (273)	83.3%	11.7%	5%	?
Bradley (1983) (33)	92%	2%	6%	10
Maier (1984) (158)	67%	27%	6%	14
Brizon (1985) (199)	69%	14%	17%	5-12
Ozoux (1988) (199)	67.9%	14.3%	17.8%	5
Nicolosi (1989) (188)	85%	10%	5%	3-4
Karlsson (1990) (134)	48%	45%	7%	4-10
Okamoto (1992) (194)	74.2%	9.6%	16.2%	?
Patwardhan (1993) (203)	39.8%	59%	1.2%	3-5
Sugino (1993) (256)	77.7%	9.8%	11.5%	< 6
Lopez Rey (1993) (155)	91%	?	?	- -

AUTOR	REMISION	HIPOFUN	RECIDIVA	Gr. tej.
Menegaux (1993) (173)				
1966-1980	76%	13%	11%	--
1981-1988	47.6%	48.7%	3.7%	--

Ademas de los resultados expuestos podemos considerar como satisfactorios los publicados por: Gough y Neill (102), Griffith (112), McNeil y Thompson (171), Caswell y Maier (45), Blichert-Toft (29) y Murley y Rigg (181).

Las complicaciones publicadas son:

AUTOR	LESION N. LARINGEO	HIPOPARA TIROIDISMO		HEMORRAG.	CRISIS TOXICA
		Def.	Trans.		
Sugrue (257) (1980)	3.4%	1.9%	--	?	--
Farnell (84) (1981)	4%	1%	--	?	--
Turrión(273) (1983)	0.8%	0.8%	1.7%	?	0
Simms (244) (1983)	1%	2%		--	--
Ozoux (199) (1988)	4.5%	0	4.5%	0	0
Nicolosi (188) (1989)	1.25%	1.2%	2.5%	5%	1.25%
Falk (82) (1990)	0.4%	1%	-	--	--
Patwardhan (203) (1993)	0	0		?	?
Menegaux (1993) (173)					
1966-1980	1%	1%		1%	--
1981-1988	0	1.9%		0.6%	--

La mayoría de los autores establecen como indicaciones de la cirugía en la enfermedad de Graves-Basedow (188):

- Paciente joven.
- Bocio de mediano o gran volumen.
- Hiperfunción moderada o severa.
- Después del tratamiento con ATS sin éxito.
- En el segundo trimestre del embarazo.
- Intolerancia a los ATS.
- En pacientes que no estén dispuestos a realizar tratamientos prolongados y con tomas repetidas.
- Cuando haya síntomas compresivos.
- Pacientes con enfermedad ocular severa.

Entre las ventajas del tratamiento quirúrgico se citan (188) (82):

- El rápido y permanente control de la enfermedad.
- El mayor porcentaje de curaciones (116) (65) (43). Es la terapia más eficaz.
- La baja incidencia de hipotiroidismos.
- La posibilidad de curación de los síntomas locales.
- La elevada seguridad.
- Proporciona tejido para el diagnóstico de carcinomas.

Inconvenientes son el elevado coste económico de la cirugía en comparación con los otros dos tipos de tratamiento. Pero esto es sólo si nos fijamos en el tratamiento mismo pero si tenemos en cuenta las revisiones

necesarias a lo largo de la enfermedad y las determinaciones hormonales, la cirugía a la larga es más económica.

Las temidas complicaciones del hipoparatiroidismo y las lesiones del nervio laríngeo inferior son, en manos expertas, para todos los autores muy pequeñas (121) (244). En general se evalúa el riesgo de un hipoparatiroidismo definitivo en un 0.5-1.5%; el de un hipoparatiroidismo transitorio en un 9-10% (244) (65) (121) (186) y las lesiones del recurrente entre el 0.2 y el 3.8% (43) (244). Estas complicaciones aumentan en las reintervenciones (186).

Las recidivas se sitúan entre un 3% y un 6% (116) (65) (244) y aparecen en casi todos los casos dentro de los 2 años posteriores a la intervención (141). Otros aseguran que aumentan con el paso de los años de seguimiento (199) (33) (159) (256).

En cuanto a la técnica a utilizar la mayoría de los autores proponen la tiroidectomía subtotal (116) (65) (244) si bien varían las estimaciones de la cantidad de tejido remanente que se debe respetar, (Nicolosi: 3-4 gr; Klement, Noguchi, Ozoux: 5 gr; Riccabona: 4-6 gr; Makiuchi: 10 gr). Cantidades mayores de 12 gr. producen inevitablemente la recidiva (116). Para algunos autores (199) (256) el tipo de operación es el único factor que influye en la tasa de recidivas. Otros minimizan su importancia y aseguran que el peso del tejido remanente es muy similar en aquellos pacientes que presentaron hipertiroidismo recidivante (9.3 gr con 24% de tejido conservado) como en los que quedaron hipotiroides (8.9 gr con 23% de tejido preservado) (190)

(Murley y Rigg) (181). También se han implicado otros factores como la infiltración linfocitaria, la presencia de anticuerpos antitiroideos, etc.

Otros autores proponen como más ventajosa la lobectomía total de un lado y la lobectomía parcial del lado contralateral (Ozoux) (199), (Klioua) (142), (Menegaux) (173), teniendo menor incidencia de recidivas.

Algunos, más agresivos, proponen realizar directamente una tiroidectomía total (Nicolosi) (188), (Perzik) (208), (Barnes) (16), aduciendo que puede mejorar la severa y progresiva oftalmopatía; que el tejido tiroideo remanente no es suficiente para prevenir el hipotiroidismo en un elevado número de pacientes; se suprime el riesgo de recidiva que en una reintervención aumenta el riesgo de lesiones de las paratiroides y del recurrente; se elimina totalmente el riesgo, pequeño pero existente, de un carcinoma oculto en el tejido remanente (Nicolosi).

Un factor que sí parece afectar a la función tiroidea postoperatoria es el contenido de yodo de la dieta. Demostrado por Thjodleifsson (266) en un estudio comparativo de la morbilidad postoperatoria en una región con dieta rica en yodo (Islandia) y otra pobre (Aberdeen, Escocia). Observó que la incidencia del hipotiroidismo postoperatorio era casi del 75% menos en Islandia que en Aberdeen. Podría ser una explicación de por qué en Japón los resultados son tan buenos, ya que la ingesta de yodo por los japoneses se ha estimado en 1 a 4 mg. diarios, lo que supone de 5 a 20 veces la de Europa o U.S.A.

Se han considerado factores predisponentes para la recidiva postquirúrgica: edad menor de 20 años, tiroides remanente relativamente grande, peso del tiroides extirpado superior a 100 gr. (Okamoto, 1993) (193). La mayoría de los candidatos a la cirugía son jóvenes y tienen tiroides muy grandes, lo que son características desfavorables y anuncian la recurrencia del hipertiroidismo; se debe dejar en estos enfermos menor cantidad de la habitual de tejido remanente, incluso con el aumento del riesgo que supone de hipotiroidismo postquirúrgico.

La meta del tratamiento quirúrgico es asegurar un estado de normofunción con o sin tratamiento hormonal asociado. Los hipotiroidismos definitivos no se deben considerar como fracasos del tratamiento quirúrgico. Son fácilmente tratables y diagnosticables, no evolucionan con el paso de los años como los hipotiroideos postradio yodo. Es muy difícil tener a la vez pocos hipotiroidismos y pocas recidivas, es preferible aumentar las hipofunciones postquirúrgicas y disminuir las recurrencias.

Curiosamente algunos autores americanos llegan a afirmar que la cirugía es el último recurso y que es una opción sólo en aquellos raros casos en que el paciente tiene una complicación con los ATS y se opone al radio yodo (168). Aceptando al mismo tiempo que las recidivas son mínimas. La encuesta ya citada anteriormente a los Endocrinólogos americanos revelaba que el 69% prescribían radio yodo, 30% los ATS y sólo un 1% la cirugía. En pacientes jóvenes o con un tiroides muy aumentado de tamaño aumentaba la indicación quirúrgica a un 4%-7%. Algunos cirujanos americanos (203) como los de la

Universidad de Massachusetts reconocen todavía en el tratamiento quirúrgico un papel importante en el Graves-Basedow, aceptan que el hipotiroidismo postquirúrgico es más fácil de tratar, que la oftalmopatía no se desarrolla o progresa como lo hace después del radio yodo, que la enfermedad tireotóxica es rápida y eficazmente terminada y que los pacientes operados requieren pocas visitas a su médico y pocas determinaciones hormonales comparados con los tratados con ATS o radio yodo.

Se tiende cada vez más, incluso entre los internistas (Lopez Rey) (155), a sugerir el uso de terapias más agresivas en la enfermedad de Graves, dados los resultados de los ATS en las publicaciones y en la propia experiencia.

Por todo ello y como afirma Feliciano (87) la cirugía continúa ofreciendo la tasa más alta de curaciones en el periodo más corto de tiempo.

CANCER Y GRAVES-BASEDOW

Hemos dejado para el final una cuestión de suma importancia, como ya hemos apuntado en nuestra serie hemos hallado dos casos de carcinoma papilar. La coexistencia de la enfermedad de Graves-Basedow y un carcinoma era excepcionalmente referida antes de 1960, incluso algunos autores aseguraban que la tirotoxicosis garantizaba la no existencia de un proceso maligno. Actualmente se publican cada vez con más frecuencia asociaciones de carcinomas y Graves, incluso se sugiere que no sólo es más frecuente sino que además es más virulento en su desarrollo (Mazzaferri, 1990) (164). Hace 35 años Sokal (248) aseguraba que la incidencia de un carcinoma de tiroides en pacientes con hipertiroidismo era 20 veces mayor. Behar en 1986 (23), estudió 194 enfermos tratados quirúrgicamente por Basedow, encontrando en 20 (5.2%) un carcinoma, papilar en el 75% y folicular en el 25%. En un tercio de ellos había historia previa de irradiación de cabeza o cuello. El desarrollo de estos fue especialmente agresivo.

En la revisión de la literatura que hizo Behar (23), encontró que de 26.863 pacientes tratados quirúrgicamente por Basedow, hubo 154 carcinomas (0.57%; con un rango de 0.06-8.7%). En nuestra serie 2 enfermos de 36 tratados suponen un 5.5%. Farboa (1985) encontró 6 carcinomas de 117 operados (5.1%), Pacini (1988) halló 6 de 86, (6.9%), Shapiro (1970) refiere una incidencia del 8.7% (164).

La incidencia del cancer aumenta en aquellos enfermos en los que se

encuentra un nódulo tiroideo palpable (22.2%) frente al 2.9% en los que no hay nódulo (164). Es importante estar alerta y pensar que en los pacientes tratados medicamente puede haber un pequeño carcinoma no detectado.

Dobyns (1974) (67) en un estudio multicéntrico encontró que de 36.050 pacientes tratados de hipertiroidismo entre 1946 y 1968 en 26 centros, hubo nódulos palpables en un 15.8% de los 31.190 de enfermedad de Graves., sólo encontrando 86 carcinomas.

Belfiore (24) encontró que en la enfermedad de Graves era 2.5 más frecuente los carcinomas que en los adenomas tóxicos. Hubo un 9.8% en el Basedow, siendo multifocal en el 46.1%, localmente invasivo en el 61.5%, habiendo metastatizado a ganglios linfáticos en un 61.5% y a distancia en un 23%. Se mostraron más agresivos los carcinomas asociados a Graves.

En resumen diremos que la incidencia de aparición de un carcinoma en los enfermos tratados quirúrgicamente de Graves-Basedow es entre un 5% y un 10%. Aumentando la frecuencia al 46% si hay nódulos palpables (164).

Por tanto creemos que todo ello tiene importantes implicaciones en la decisión del tratamiento a adoptar en la enfermedad de Graves-Basedow. En la terapia a largo plazo con antitiroideos hay que ser sumamente cuidadosos para detectar nódulos tiroideos. Por supuesto en los casos de carcinomas asociados la técnica quirúrgica adoptada deberá ser la tiroidectomía total con disección del cuello, teniendo en cuenta la alta tasa de incidencia de

carcinomas multifocales, de invasión local y de metástasis linfáticas.

* * *

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Consideramos el tratamiento quirúrgico como el procedimiento terapéutico óptimo en la enfermedad de Graves-Basedow, frente al tratamiento con antitiroideos y el radio yodo.
2. El tratamiento con antitiroideos se justifica únicamente como terapia inicial de la enfermedad de Basedow en espera de una remisión espontánea del cuadro autoinmune. Queda demostrado que los enfermos que no han evolucionado satisfactoriamente entre el primero y segundo año de terapia con tionamidas no lo harán en el futuro aunque mantengamos por más tiempo dicho tratamiento. Debiendo pasar ineludiblemente al tratamiento quirúrgico (evitamos la aparición de complicaciones asociadas como cardiopatías, psicopatías, etc., que aparecerían al alargar el tratamiento médico)
3. La tiroidectomía subtotal es el procedimiento más rápido y eficaz. Controla el hipertiroidismo en la mayoría de los enfermos. Su seguridad es superponible a la de las otras terapias, ya que la mortalidad es nula y las complicaciones mínimas. Su ausencia depende de una técnica quirúrgica experimentada, cuidadosa y con una preparación preoperatoria adecuada e imprescindible, así como un postoperatorio vigilante.
4. Los buenos resultados funcionales después de la tiroidectomía subtotal dependen de la técnica quirúrgica y de la cantidad de tejido remanente

(ausencia de recidivas). La tiroidectomía subtotal respetando un centímetro cúbico de ambos polos superiores, preservando su irrigación por el pedículo vascular superior y la identificación de los nervios laríngeos así como de las paratiroides ha demostrado su eficacia en la presente serie.

5. El aumento de la probabilidad de complicaciones postquirúrgicas en las reintervenciones hace preferible una actitud agresiva en la resección, siendo preferible el hipotiroidismo que la recurrencia de la enfermedad. En caso de recidiva creemos no está indicada la reintervención prefiriendo en esta circunstancia el tratamiento con radio yodo.
6. El control del hipotiroidismo, con terapia de suplencia, es más fácil de realizar que el del hipertiroidismo con antitiroideos. Manteniéndose los pacientes sin oscilaciones funcionales, baches hipofuncionales y brotes hiperfuncionales, que se producen con tanta frecuencia con la terapia médica.
7. El hipotiroidismo postquirúrgico es más fácil de manejar que el hipotiroidismo postradio yodo, pues su instauración es más rápida, su curso más estable y se necesitan menor número de visitas y controles funcionales.
8. El comportamiento medio de los enfermos a lo largo de cinco años es significativamente mejor en los pacientes tratados con cirugía después de

los antitiroideos que en aquellos tratados con radio yodo después de las tionamidas.

9. Los pacientes tratados con radio yodo no mejoran significativamente hasta después del tercer año de la primera dosis, progresando hacia la hipofunción a partir del cuarto y quinto años.
10. Los pacientes tratados con cirugía se mantienen estables, sin diferencias significativas de sus niveles funcionales años después de la intervención.
11. La evolución clínica en conjunto, es clara y significativamente mejor en los pacientes tratados con tiroidectomía subtotal.
12. La realización del estudio histopatológico intraoperatorio es imprescindible, así como la vigilancia de los pacientes no operados en busca de nódulos en los tiroides con hiperplasia difusa, pues la elevación de la incidencia de la asociación de la enfermedad de Graves-Basedow con carcinomas tiroideos (de especial agresividad) así lo requiere.

* * *

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. **ABBES, M., BOURGEON, A. y LEBRETON, C.** Place de la thyroïdectomie totale dans le traitement du cancer thyroïdien. *Ann Chir*, 1974;28:753-762.
2. **ADAMS, D.D., ADAMS, Y.J., KNIGHT, J.G. et al.** On the nature of the genes influencing the prevalence of Graves' disease. *Life Sci*, 1983;31:3-6.
3. **ADAMS, D.D. y PURVES, H.D.** Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Univ of Otago Med School Proc*, 1956;34:11-12.
4. **ADAMS, D.D. y KENNEDY, T.H.** Occurrence in thyrotoxicosis of a gamma globulin which protects LATS from neutralization by an extract of thyroid gland. *J Clin Endocrin*, 1967;27:173-184.
5. **ALEXANDER, W.D., HARDEN, R.McG. et al.** Influence of iodine intake after treatment with antithyroid drugs. *Lancet*, 1965;2:866-868.
6. **ALEXANDER, W.D.** Prediction of long-term results of antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. *J clin Endocrinol Metab*, 1970;30:540-543.
7. **ALEXANDER, W.D. et al.** Metabolism of ³⁵S-labelled antithyroid drugs in man. *Br Med J*, 1969;2:290-291.
8. **ALLANIC, H., ORGIAZZI, J. et al.** Relapse rate in patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs: a prospective randomized study of treatment duration. *Ann Endocrinol*, 1986;47:20-24.
9. **ALLANIC, H., GENETET, N., EDAN, G. et al.** Anomalies de l'immunité cellulaire dans la maladie de Basedow traitée par antithyroïdiens de synthèse: incidence sur le pronostic. *Path Biol*, 1987;35:1333-1338.
10. **AMHERIM, J.A., KENNY, F. y ROSS, D.** Granulocytopenia lupus like-

syndrome and other complications of propyl-thiouracil therapy. J Pediatr, 1970;76:54-59.

11. **ANBAR, M. et al.** The mode of action of perchlorate ions on the iodine uptake of the thyroid gland. Int J Appl Radiat Isotopes, 1960;7:87-96.

12. **ANGEL, M.** Tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow. Med Clin, 1988;90:748-754.

13. **ARNOLD, G.E.** Further experiences with intrachordal Teflon injection. Laryngoscope, 1964;74:802-805.

14. **ASTWOOD, E.B.** Chemotherapy of hyperthyroidism. Harvey lect, 1945;40:195-235.

15. **ASTWOOD, E.B.** Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thieuracil. JAMA, 1943;122:78-81.

16. **BARNES, H.V. y GANN, D.S.** Choosing thyroidectomy in hyperthyroidism. Surg Clin North Am, 1974;54:289-292.

17. **BARTALENA, L., MARCOCCI, C., BOGAZZI, F. et al.** Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med, 1989;321:1349-1354.

18. **BASEDOW C.A.** Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wochenschr Heilk, 1840;6:197.

19. **BAUMANN, E.** Über das normale Vorkommen von Jod im Thierkörper. Z Physiol Chem, 1895;21:319.

20. **BAYRAKTAR, M., GEDIK, O. et al.** The effect of radioactive iodine treatment on thyroid C cells. Clin Endocrinol, 1990;33:625-630.

21. **BEAHRS, O.H. y SAKULSKY, S.B.** Surgical thyroidectomy in the management of exophthalmic goiter. Arch Surg, 1968;96:512-516.

22. **BECKER, D.V.** Choice of therapy for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 1984;311:464-466.
23. **BEHAR, R., ARGANINI, M. et al.** Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery*, 1986;100:1121-1127.
24. **BELFIORE, A., GAROFALO, M.R. et al.** Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990;70:830-835.
25. **BENKER, G., ESSER, J., KAHALY, G. y REINWEIN, D.** New therapeutic approaches in thyroidal autoimmune diseases. *Klin Wochenschr*, 1990;68:44-54.
26. **BENKER, G., REINWIEN, D. et al.** Antithyroid drug treatment in patients with Graves' thyrotoxicosis: advantage and disadvantage of treatment with 10 vs 40 mg of methimazole for one year. 64th Annual Meeting of the American Thyroid Association. *Endocrinology*, 1989;122(suplem): abstract nº6.
27. **BENZO, M., PEREZ GALLARDO, M., PALACIOS, J.M., PEREZ MODREGO, S. y FOLQUE, E.** Bocios endotorácicos. *Hospital General*, 1970;7:246-250.
28. **BLAHD, W.H. y HAYS, M.T.** Graves' disease in the male. A review of 241 cases treated with an individually calculate dose of sodium iodide ¹³¹I. *Arch Intern Med*, 1972;129:33-40.
29. **BLICHERT-TOFT, M. et al.** Long-term observation of thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis. *Acta Chir Scand*, 1977;143:221-227.
30. **BORST, G.C., EIL, C. y BURMAN, K.D.** Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med*, 1983;98:166-171.
31. **BOUMA, D.J. y KAMMER, H.** Single daily dose methimazole treatment

of hyperthyroidism. West J Med, 1980;132:13-16.

32. **BOUMA, D.J., KAMMER, H. y GREER, M.A.** Follow-up comparison of short-term versus 1-year antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 1982;55:1138-1142.

33. **BRADLEY, E.L. y LIETCHY, R.D.** Modified subtotal thyroidectomy for Graves' disease: A two-institution study. Surgery, 1983;94:955-958.

34. **BRADLEY, E.I.III y DI GIROLANO, M.** Función tiroidea restante tras tiroidectomía subtotal por enfermedad de Graves. South Eastern Medical Journal, 1965;68:10-14.

35. **BRAVERMAN, L.E. y UTIGER, R.D.** ed. Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. 6ª ed. J.B. Lippincott Comp. Filadelfia. 1991.

36. **BRICAIRE, H. y LEPRAT, J.** Les risques lointains du traitement de l'hypertiroidie par iode radiactif. Therapeutique, 1970;46:9-12.

37. **BURKE, G.** Ann J Med, 1968;45:435-437.

38. **BURKE, G. y SILVERSTEIN, G.E.** Hypothyroidism after treatment with sodium iodide ¹³¹I. JAMA, 1969;210:1051-1058.

39. **BURR, W.A., FITZGERALD, M.G. y HOFFENBERG, R.** Relapse after short-term antithyroid therapy of Graves' disease. N Engl J Med, 1979;300:200-210.

40. **BURROW, G.N.** Maternal-fetal considerations in hyperthyroidism. Clin Endocrinol Metab, 1978;7:115-125.

41. **BUSSOLATI, G. y PEARSE, A.G.E.** Immunofluorescent localization of calcitonin in the C-cells of the pig and dog thyroid. J Endocrinol, 1967;37:205-209.

42. CALDWELL, G., KELLET, H.A. et al. A new strategy for thyroid function testing. *Lancet*, 1985;1:1117-1119.
43. CALIFANO, G., ABATE, S., FERULANO, G.P. y DANZI, M. Surgery of toxic goiter: indications and long-term results. *It Surg Sci*, 1985;15:233-237.
44. CARUSO, D.R. y MAZZAFERRI, E.L. Intervention in Graves' disease. Choosing among imperfect but effective treatment options. *Postgrad Med*, 1992;92:117-124.
45. CASWELL, H.T. y MAIER, W.P. Results of surgical treatment for hyperthyroidism. *Surg Gynecol Obstet*, 1972;134:218-220.
46. CERQUELLA HERNANDEZ, C. Aportación quirúrgica al estudio de las variaciones biohormonales mediante la investigación de las mismas en 125 intervenciones tiroideas. Tesis Doctoral, 1981.
47. CEVALLOS, J.L. et al. Low-dosage ¹³¹I therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiters). A five years follow-up study. *N Engl J Med*, 1974, 290:141-143.
48. CLERC, J., IZEMBART, M. et al. Influence of dose selection on absorbed dose profiles in radioiodine treatment of diffuse toxic goiters in patients receiving or not receiving carbimazole. *J Nucl Med*, 1993;34:387-393.
49. CODACCIONI, J.L., ORGIAZZI, J., BLANC, P. et al. Lasting remissions in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988;67:656-661.
50. COLCOCK, B.P. y KING, M.L. The mortality and morbidity of thyroid surgery. *Surg Gynecol Obstet*, 1962;114:131-134.
51. COLLIP, J.B. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J Biol Chem*, 1925;63:395-397.

52. COOPER, D.S. Antithyroid drugs. N Engl J Med, 1984;311:1353-1362.
53. COOPER, D.S. Wich antithyroid drug?. Am J Med, 1986;80:1165.
54. COPP, D.M., COCKCROFT, D.W. y KYETT, Y. Ultimobranchial origin of calcitonin, hipocalcemic effect of extracts form chicken glands. Canad J Phisiol Pharmacol, 1967;45:1095-1100.
55. COPP, D.H., CAMERON, E.C., CHENEY, B.A. et al. Evidence for calcitonin : new hormone from parathyroid that lowers blood calcium. Endocrinology, 1962;70:638-640.
56. CRILE, J. The treatment of hyperthyroidism. World J Surg, 1978; 2:279-280.
57. CUNNIEN, A.J., HAY, I.D. et al. Radioiodine induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated with the increasing incidence. J Nucl Med, 1982;23:983-987.
58. CHESNEY, A.M., CLAWSON, T.A. y WEBSTER, B. Endemic goitre in rabbits. I. Incidence and characteristics. Bull Johns Hopkins Hosp, 1928;43:261-277.
59. CHILDS, D.S. et al. The effect of varying quantities of inorganic iodide on the urinary excretion and thyroidal accumulati3n of radioactive in exophthalmic goiter. J Clin Invest, 1950;29:726-728.
60. CHOPRA, I.J. et al. Abnormalities in thyroid function in relatives of patients with Graves'disease and Hashimoto's thyroiditis: Lack of correlation with inheritance of HLA-B8. J Clin Endocrinol, 1977;45:45-54.
61. DAHLBERG, P.A., KARLSSON, F.A. et al. Thyrotropin-releasing hormone testing during antithyroid drug treatment of Graves' disease as an indicator of remission. J Clin Endocrinol Metab, 1985;61:1100-1104.

62. **DAS, G. y KRIEGER, M.** Treatment of thyrotoxic storm with intravenous administration of propranolol. *Ann Intern Med*, 1969;70:985-988.
63. **DE GROOT, L. y STAMBURY, J.** The thyroid and its diseases. Wiley and Sons, eds. Nueva York, 1975.
64. **DELAMBRE, C., MADEC, A.M. et al.** An extended longitudinal and prospective follow-up of Graves' disease patients treated by antithyroid drugs. 15th Annual Meeting of the European Thyroid Association. abstract 141, Estocolmo, 1986.
65. **DI MATEO, G., LUCCI, S. y MARCHEGANI, C.** Indications, procedures and results in the surgical treatment of hyperthyroidism: a follow-up of 336 cases. *It J Surg Sci*, 1984;14:211-216.
66. **DIRMIKIS, S.M. y MUNRO, D.S.** Placental transmission of thyroid stimulating immunoglobulins. *Br Med J*, 1975;2:665-666.
67. **DOBYNS, G.H., SHELINE, G.E. y WORKMAN, J.B.** Malignant and benign neoplasm of thyroid patients treated for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974;38:976-998.
68. **DOBYNS, B.M. y LENON, B.** *J Clin Endocrinol*, 1948;8:732.
69. **DOMENECH-TORNE, F.M. et al.** Medicina nuclear. Aplicaciones diagnósticas de los isótopos radiactivos. Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1980.
70. **DONALDSON, S.S., BAGSHAW, M.A. y KRISS, J.P.** Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1973;37:276-279.
71. **DONIACH, D. y FLORIN-CHRISTENSEN, A.** Autoimmunity in the pathogenesis of endocrine exophthalmos. *J Clin Endocrinol*, 1975;4:341-350.

72. DOUGLAS, G.J. The Vanderbilt experience with I-131 treatment for Graves' disease. *South Med J*, 1973;66:92-94.
73. DUNN, J.I. y CHAPMAN, E.M. Rising incidence of hypothyroidism after radioactive-iodine therapy in thyrotoxicosis. *N Engl J Med*, 1964;271:1037-1042.
74. DUPREY, J., LOUIS, M.F., DUCORNET, B. et al. Amélioration du pronostic de la maladie de Basedow par utilisation de fortes doses de carbimazole. *Presse Méd*, 1988;17:1124-1127.
75. DUPREY, J., IZEMBART, M. et al. Valeur pronostique des anticorps antirécepteurs de TSH dans la maladie de Basedow traitée par le carbimazole. *Ann Med Interne*, 1986;137:555-558.
76. EDAN, G., GENETET, N., MASSART, C. et al. A prospective longitudinal study in Graves' disease: OKT4/OKT8 ratio indicates treatment choice and thyroid-stimulating antibodies indicate treatment duration. En: *Frontiers in thyroidology*. Medeiros-Neto G. y Gaitan E., eds. Plenum Medical Book Company, 1986:1547-1549.
77. EDIS, A.J., AYALA, L.A. y EGDAHL, R.H. *Manual de cirugía endocrina*. Ed. Jims. Barcelona, 1978.
78. EKINS, R. Measurement of free hormones in blood. *Endocrin Rev*, 1990;11:5-10.
79. EKINS, R. y NEWMAN, B. Theoretical aspects of saturation analysis. *Karolinska symposia on research new-found in reproductive endocrinology*. 2^o Symposium, steroid assay by protein binding, 1970;11:36.
80. ENDO, K. et al. Detection and properties of TSH binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol*, 1978;46:734-739.

81. **EVOY, M.H.** Paralysis of the vocal cords after thyroidectomy. *Am J Surg*, 1961;102:73-77.
82. **FALK, S.A.** The management of hyperthyroidism. A surgeon's perspective. *Otolaryngologic Clin North Am*, 1990;23:361-380.
83. **FARID, N.R., BARNARD, J.M. y MARSHALL, W.H.** The association of HLA with autoimmune thyroid disease in Newfoundland. The influence of HLA homozygosity in Graves' disease. *Tissue Antigens*, 1976;8:181-189.
84. **FARNELL, M.B., VAN HEERDEN, J.A. et al.** Hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Am J Surg*, 1981;142:535-538.
85. **FARRAR, J.J., y TOFT, A.D.** Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol*, 1991;35:207-212.
86. **FELDT RASMUSSEN, U., GLINOER, D. y ORGIAZZI, J.** Reassessment of antithyroid drug therapy of Graves' disease. *Annu Rev Med*, 1993;44:323-334.
87. **FELICIANO, D.V.** Everything you wanted to know about Graves' disease. *Am J Surg*, 1992;164:404-411.
88. **FLORES SEVILLA, L.** *Rev Esp Anest*, 1964;11:141.
89. **FREEDBERG, I.M.** Skin and connective tissue. En: *Werner S.C. y Ingbar S.H. The Thyroid*. 4ª ed. Hagerstown, MD: Harper y Row, 1978:636-640.
90. **FRIEDMAN, J.M. y FIALKOW, P.J.** The genetics of Graves' disease. *Clin Endocrinol Metab*, 1968;7:47-61.
91. **FUCHSIG, P.** Zur klinik und Pathologie der erworbenen tracheal-stenose nach rezidivoperationen. *Langenbecks. Arch Klin Chir*, 1960;293:645-648.
92. **GARRY, R. y HALL, R.** Stimulation of mitoses' in rat thyroid by long acting thyroid stimulator. *Lancet*, 1970;1:693.

93. GEFNER, D.L., AZUKIZAWA, M. y HERSHMAN, J.M. Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man. J Clin Invest, 1975; 55:224-229.
94. GERASIMOV, G., JUDENITCH, O. et al. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in the former USSR in 1991: results of a survey. J Endocrinol Invest, 1992;15:513-517.
95. GLENNON, J.A., GORDON, E.S. y SAWIN, C.T. Hypothyroidism after low-dose ¹³¹I treatment of hyperthyroidism. Ann Intern Med, 1972;76:721-723.
96. GLEY, E. Sur les fonctions du corps thyroïde. C R Soc Biol (Paris), 1891;43:841-842.
97. GLINOER, D., HESCH, D. et al. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. The results of an international survey. Acta Endocrinol, 1987;115:1-10.
98. GODLEY, A.F. y STANBURY, J.B. Preliminary experience in the treatment of hyperthyroidism with potassium perchlorate. J Clin Endocrinol Metab, 1954;14:70-78.
99. GOODMAN, L.S. y GILMAN, A. Bases farmacológicas de la terapéutica. 7ªed Panamericana. Madrid, 1986;1318-1339.
100. GOOLDEN, A.W.G. y RUSSELL-FRASER, T. Treatment of thyrotoxicosis with low doses of radioactive iodine. Br Med J, 1969;3:442-443.
101. GOOLDEN, A.W.G. y STEWART, J.S.W. Long term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. Clin Endocrinol, 1986;24:217-222.
102. GOUGH, A.L. y NEILL, R.W. Partial thyroidectomy for thyrotoxicosis.

Br J Surg, 1974;61:939-942.

103. GRAHAM, G.D. y BURMAN, K.D. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks. Ann Intern Med, 1986;105:900-905.

104. GRANADO, A. et al. Enfermedad de Basedow y cáncer de tiroides. Cirug Esp, 1974;28:347-354.

105. GRAVES, R.J. Clinical lectures. Lond Med Surg J, 1835;7:516.

106. GREEN, M. y WILSON, G.M. Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine-131, with special reference to development of hypothyroidism. Br Med J, 1964;1:1005-1010.

107. GREER, M.A. Transtornos tiroideos. En: Stein JH, ed. Medicina Interna. Vol II. Salvat. Barcelona. 1983:1827-1839.

108. GREER, M.A., MEIHOFF, W.C. y STUDER, H. Treatment of hyperthyroidism with a simple daily dose of propylthiouracil. N Engl J Med, 1965;272:888-891.

109. GREER, M.A., KAMMER, H. y BOUMA, D.J. Short term antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis of Graves' disease. New Engl J Med, 1977;297:173-176.

110. GREIG, W.R., SMITH, J.F.B., y ORR, J.S. Comparative survivals of rat thyroid cells in vivo after ¹³¹I, ¹²⁵I and X irradiations. Br J Radiol, 1970;43:542-548.

111. GREIG, W.R. Radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. Brit J Surg, 1973;60:758-765.

112. GRIFFITH, N.J., MURLEY, R.S. et al. Thyroid function following partial thyroidectomy. Br J Surg, 1974;61:626-632.

113. GROSS, J., PITT-RIVERS, R. Triiodothyronine in relation to thyroid

physiology. Recent Prog Horm Res, 1954;10:109.

114. GRUMET, F.C. et al. HLA antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Graves' disease. J Clin Endocrinol, 1974;39:1115-1119.

115. HAGEN, G.A., OUELLETTE, R.P. y CHAPMAN, E.M. Comparison of high and low dosage levels of ¹³¹I in the treatment of thyrotoxicosis. N Engl J Med, 1967;277:559-562.

116. HARADA, T., SHIMAOKA, K., MIMURA, T. y ITO, K. Current treatment of Graves' disease. Surg Clin North Am, 1987;67:299-314.

117. HARDEN, R.McG., ALEXANDER, W.D. et al. Quantitative studies of iodine metabolism after long-term treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs. J Clin Endocr Metab, 1966;26:397-401.

118. HARDISTY, C.A., HANFORD, L. y MUNRO, D.S. The prediction of relapse after drug treatment of Graves' disease by assay of long lasting thyroid stimulator-protector (LATS-P). Clin Endocrinol, 1981;14:509-517.

119. HARINGTON, C.R. Chemistry of thyroxine. Isolation of thyroxine from the thyroid gland. Biochem J, 1926;20:293.

120. HEDLEY, A.J., YOUNG, R.E. et al. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. Clin Endocrinol, 1989;31:209-215.

121. HEIMANN, P. Should hyperthyroidism be treated by surgery? World J Surg, 1978;2:181-187.

122. HERCUS, C.E. y PURVES, H.D. Studies on endemic and experimental goitre. J Hyg Camb, 1936;36:182-203.

123. HERSHMAN, J.M., GIVENS, J.F. et al. Long term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. J Clin Endocrinol Metab,

1966;26:803-807.

124. HIROTA, Y., TAMAI, H. et al. Thyroid function and histology in forty-five patients with hyperthyroid Graves' disease in clinical remission more than ten years after thionamide drug treatment. J Clin Endocrinol Metab, 1986;62:165-170.

125. HIRSCH, P.F., VOELKER, E.F. y MUNSON, P.L. Thyrocalcitonin: hypocalcemic, hypophosphatemic principle of the thyroid gland. Science, 1964;146:412-413.

126. HIRSCH, P.F., GAUTHIER, G.F. y MUNSON, P.L. Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting response to parathyroidectomy in rats. Endocrinology, 1963;73:244.

127. HOFER, R. Überlegungen zum Therapieziel bei der Basedow-Hyperthyreose. Acta Med Austr, 1987;14:70-72.

128. HOLM, L.E., LUNDELL, G., ISRAELSSON, A. y DAHLQVIST, I. Incidence of hypothyroidism occurring long-after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. J Nucl Med, 1982;23:103-107.

129. HOLLINGSWORTH, D.R. y MABRY, C.C. Congenital Graves' disease. Am J Dis Child, 1976;130:148-155.

130. HOWARD, C.P. y HAYLES, A.B. Hyperthyroidism in childhood. Clin Endocrinol Metab, 1978;7:127-143.

131. INGBAR, S.H. y WOEBER, K.A. The thyroid gland in textbook of Endocrinology. 5ª ed. (RH Williams ed.). WB Saunders, Philadelphia, 1974.

132. IRVINE, W.J., TOFT, A.D. et al. Spectrum of thyroid function in patients remaining in remission after antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. Lancet, 1977;2:179-181.

- 133. KAPLAN, M. y LARSE, P.R.** Thyroid's diseases. Clin Med Nord Am, 1987;18:1-2.
- 134. KARLSSON, F.A., WINSA, B. et al.** Medical aspects on surgery in Graves' disease. Clinical review. Acta Chir Scand, 1990;156:47-51.
- 135. KASAI, K. y SUZUK, H.** Clinical study on early changes in thyroid function of hyperthyroidism treated with propylthiouracil and a relatively small dose of iodide. Endocrinol, 1976;23:347-349.
- 136. KATZEFF, H.L., RIVLIN, R.S.** Nutritional aspects of endocrine diseases. En: Kinney J.M. y Jeejeebhoy H.F., eds. Nitrition and metabolism in patient care. WB Saunders. Filadelfia, 1988:342.
- 137. KENDALL, E.C.** The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroïd: its chemical nature and physiological activity. Trans Assoc Am Physicians, 1915;30:420.
- 138. KENDALL-TAYLOR, P., KEIR, M.J. y ROSS, W.M.** Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow up study. Br Med J, 1984;289:361-363.
- 139. KLEIN, I.** Thyroid hormone and the cardiovascular system. Am J Med, 1990;88:631-633.
- 140. KLEIN, I.** Metabolic, physiologic and clinical indexes of thyroid function. En: Braverman L.E. y Utiger R.D. eds. Werner and Ingbar's The Thyroid. 6ª ed. Lippincott. Filadelfia, 1991;20:486-492.
- 141. KLEMENT-SCHITSCH, P., KUO LIANG SHEN y KAPLAN E.L.** Reemergence of thyroidectomy as treatment for Graves' disease. Surg Clin North Am, 1979;59:35-44.
- 142. KLIQUA, R., MORNEX, R. et al.** Traitement chirurgical de la maladie

de Basedow. *Ann Endocrinol*, 1980;41:614-617.

143. **KONH, L.D. y WINAND, R.J.** Relationship of thyrotropin to exophthalmos-producing substance. *J Biol Chem*, 1971;246:6570-6576.

144. **KONISHI, I., HERMAN, M.N. y KRISS, J.P.** Binding of thyroglobulin and thyroglobulin immune complexes to extra-ocular muscle membrane. *Endocrinology*, 1974;95:434-446.

145. **KRISS, J.P. et al.** Isolation and identification of the long acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circum-scribed pretibial myxedema. *J Clin Endocrinol*, 1964;24:1005-1028.

146. **KRISS, J.P.** Radioisotopic thyroidolymphography in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol*, 1970;31:315-324.

147. **LACALLE CALVO, M.I.** Estudio anatomo-clínico realizado sobre 58 casos de nódulos fríos tiroideos. Tesina de Licenciatura. 1982.

148. **LADENSON, P.W.** Diagnosis of Thyrotoxicosis. En: Braverman L.E. y Utiger R.D. eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 6ª ed. Lippincott. Filadelfia, 1991;55:880-886.

149. **LAIN ENTRALGO, P.** Historia de la Medicina. Salvat. Barcelona. 1978.

150. **LAITINEN, O.** *The Lancet*, 1976, 859.

151. **LAMAS, L., DORRIS, M.L. y TAUROG, A.** Evidence for a catalytic role for thyroid peroxidase in the conversion of diiodotyrosine. *Endocrinology*, 1972;90:1417-1426.

152. **LARSEN, P.R.** Glandula tiroides. En: Wyngaarden JB y Smith LH, eds. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 18ª ed. Interamericana. Mexico. 1991. Vol. II:1462-1476.

153. **LAZZARIN, M., SEGATTINI, L. y BENATI, F.** La terapia

farmacologica del morbo di Basedow. Recen Prog Med, 1993;84:698-708.

154. LEOVEY, A. The history of Basedow-Graves disease. Orv-Hetil., 1988, 129: 1083-1087.

155. LOPEZ REY, M.C., AGUILAR, M. et al. Tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow. An Med Intern, 1993;10:211-216.

156. MAC INTYRE, I. Calcitonin: a general review. Calc Tiss Ess, 1977;1:173:185.

157. MACKENZIE, J.B., MACKENZIE, C.G. y McCOLLUM, E.V. Effect of sulfanilylguanidine on thyroid of rat. Science, N.Y., 1941;94:518-519.

158. MAIER, W.P., DERRICK, B.M. et al. Long term follow up of patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy. Am J Surg, 1984;147:266-268.

159. MAKIUCHI, M., MIYAKAWA, M. et al. An evaluation of several prognostic factors in the surgical treatment for thyrotoxicosis. Surg Gynecol Obstet, 1981;152:639-641.

160. MARAÑÓN CABELLO, A., FERMOSE GARCIA, J. y CRESPO PINILLA, J. Hiperfunción tiroidea. Pathos, 1980;3:35-64.

161. MARIOTTI, S., MARTINI, E. CUPINI, C. et al. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis facticia. N Engl J Med, 1982;307:410.

162. MASALA, C. Malattie autoimmuni della tiroide. En: Serafini U., Masala C. y Ricci M. Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica. Roma: Luigi Pozzi, 1977:147-202.

163. MAY, C.H. y JAMES, H. ALLEN. Manual de las enfermedades de los

ojos. Salvat. Barcelona, 1980:297-298;450-451.

164. **MAZZAFERRI, E.L.** Thyroid cancer and Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 1990;70:826-829.

165. **MAZZAFERRI, E.L., REYNOLDS, J.C., et al.** Propranolol as primary therapy for thyrotoxicosis. JAMA, 1976;136:50.

166. **McCALKUM, W.G. y VOGTHIN, C.** On the relation of tetany to parathyroid gland and to calcium metabolism. J Exp Med, 1909;11:118.

167. **McCRUDEN, D.C., HILDITCH, T.E., et al.** Duration of antithyroid action of methimazole estimated with an intravenous perchlorate discharge test. Clin Endocrinol, 1987;26:33-39.

168. **McDOUGALL, I.R.** Graves' disease. Currents concepts. Med Clin N Amer, 1991;75:79-95.

169. **McKENZIE, J.M.** The bioassay of thyrotropins in serum. Endocrinology, 1958;63:372-382.

170. **McLARTY, D.G., ALEXANDER, W.D. et al.** Results of treatment of thyrotoxicosis after postoperative relapse. Brit med J, 1969;2:201-204.

171. **McNEIL, A.D. y THOMSON, J.A.** Long-term follow up of surgically treated thyrotoxic patients. Br Med J, 1968;3:643-646.

172. **MEEK, J.C. et al.** Characterization of the long acting thyroid stimulator of Graves' disease. Proc Natl Acad Sci U.S.A., 1964;52:342-349.

173. **MENEGAUX, F., RUPRECHT, Th. y CHIGOT, J.P.** The surgical treatment of Graves' disease. Surgery, Gynecol & Obstet, 1993;176:277-282.

174. **MENG, W. von, MENG, S., HAMPEL, R. et al.** Ergebnisse der thyreostatischen Therapie der Hyperthyreose bei Patienten mit Morbus Basedow bzw. disseminierter Autoimmunität. Dtsch Z Verdau-Stoffwechs krankh,

1987;47:337-340.

175. MESSINA, M., MILANI, P., GENTILE, L. et al. Initial treatment of thyrotoxic Graves' disease with methimazole: a randomized trial comparing different dosages. *J Endocrinol Invest*, 1987;10:291.

176. MICHIE, W., BECK, J.S. y POLLET, J.E. Prevention and management of hypothyroidism after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *World J Surg*, 1978, 2:307-314.

177. MINTZ, G., PIZZARELLO, R. y KLEIN, I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991;73:146-148.

178. MIRALLES GARCIA, J.M. Teoría del radioinmunoanálisis hormonal. *Rev Clin Esp*, 1977;145:321.

179. MORENO MURO, M. Aspectos fundamentales de la patología tiroidea con marcadores P.A.P. hormonales e inmunoglobulínicos. Tesis Doctoral, 1987.

180. MUKHTAR, E.D. et al. Relation of thyroid stimulating immunoglobulins to thyroid function and effect of surgery, radioiodine and antithyroid drugs. *Lancet*, 1975;1:713-715.

181. MURLEY, R.S. y RIGG, B.M. Postoperative thyroid function and complications in relation to a measured thyroid remnant. *Br J Surg*, 1968;55:757-760.

182. MURPHY, B.E.P. y PATTEE, C.J. Determination of thyroxine utilizing the property of protein-binding. *J Clin Endocrin*, 1964;24:187.

183. MYERS, W.G. y VANDERLEEDEN, J.C. Radioiodine-125. *J Nucl Med*, 1960;1:149-164.

184. NALDA, F. y AGUADO, M. *Annal Anest. Breme*, 1964;5:43.

185. NELSON, J.L., STEINBERG, A.D. Sex steroids, autoimmunity and autoimmune disease. En: Berezi, I. y Kovacs, eds. Hormones and immunity. Lancaster, UK: MTP, Press, 1987:93.
186. NETTERVILLE, J.L., ALY, A. y OSSOFF, R.H. Evaluation and treatment of complications of thyroid and parathyroid surgery. Otolaryngologic Clin North Am, 1990;23:529-552.
187. NICOLOFF, J.T. y SPENCER, C.A. The use and misuse of the sensitive TSH assays. J Clin Endocrinol Metab, 1990;71:553-560.
188. NICOLOSI, A., CHESSA, P.P., MASSIDDA, B. et al. La strategia terapeutica nel morbo di Basedow. Minerva Chir, 1989;44:2213-2216.
189. NOFAL, M.M., BEIERWALTES, W.H. y PATHO, M.E. Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide ¹³¹I a 16 year experience. JAMA, 1966;197:605-610.
190. NOGUCHI, S., MURAKAMI, N. y NOGUCHI, A. Surgical treatment for Graves' disease: a long term follow up of 325 patients. Br J Surg, 1981;68:105-108.
191. O'DONNELL, J. et al. Thyrotropin displacement activity of serum immunoglobulins from patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol, 1978;46:770-777.
192. OGRIS, E. Diagnostische Kriterien zur Beendigung der Therapie bei der Basedow-Hyperthyreose. Acta Med Aust, 1987;14:77-84.
193. OKAMOTO, T., FUJIMOTO, Y. et al. Unfavorable characteristics in patients with early postoperative recurrence of Graves' disease after subtotal thyroidectomy. N Jap, 1993;9:1043-1046.
194. OKAMOTO, T., FUJIMOTO, Y. et al. Retrospective analysis of

prognostic factors affecting the thyroid functional status after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *World J Surg*, 1992;16:690-695.

195. OLSEN, B., KLEIN, I., BENNER, R. et al. Hyperthyroid myopathy and the response to treatment. *Thyroid*, 1991;1:137-145.

196. OPPENHEIMER, J.H., SCHWARTZ, H.L. y SURKS, M.I. Propylthiouracil inhibits the conversion of L-Thyroxine to L-Triiodothyronine. *J Clin Invest*, 1972;51:2493-2497.

197. ORGIAZZI, J. Management of Graves' hyperthyroidism. *Endocrinol and Metab Clinics N Amer*, 1987;16:365-389.

198. OSWALD, A. Die Eiweisskörper der Schilddrüse. *Z Physiol Chem*, 1899;27:14.

199. OZOUX, J.P., DE CALAN, L. et al. Maladie de Basedow: récides après traitement chirurgical. Etude d'une série de 88 malades. *J Chir*, 1988;125:408-412.

200. PALACIOS MATEOS, J.M. Tratamiento de los hiper e hipotiroidismos. *Medicine*, 1979;21:1364-1370.

201. PALACIOS MATEOS, J.M. Endocrinología y metabolismo. Paz Montalbo edit. Madrid. 1971.

202. PARRY, C.H. Collections from the unpublished papers of the late Caleb Hilliel Parry. Vol 2. Londres, 1825. 111.

203. PATWARDHAN, N.A., MORONT, M., RAO, S., ROSSI, S. y BRAVERMAN, L.E. Surgery still has a role in Graves' hyperthyroidism. *Surgery*, 1993;114:1108-1113.

204. PEARSE, A.G.E. The cytochemistry of the thyroid C-cells and their relationship to calcitonin. *Proc R Soc Lond Biol*, 1966;164:478-487.

205. **PEARSE, A.G.E.** Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptides hormones (the apud series) and their relevance to the thyroid and ultimo branchial C-cells calcitonin. *Proc Roy Soc*, 1968;170:71-78.
206. **PEREZ BEDMAR, J. et al** Cirugía de la mama y glándulas endocrinas. *Cirugía Española*, 1975;29:545.
207. **PEROZIM, L.M., LIMA, N., KNOBEL, M. et al.** Treatment of Graves' disease: effects of the administration of L-thyroxine associated with methimazole as a single daily dose. *Eur J Med*, 1993;2:70-74.
208. **PERZIK, S.L.** The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease. *Am J Surg*, 1976;132:480-483.
209. **PERZIK, S.L.** Total thyroidectomy in the management of Graves' disease. A review of 282 cases. *Am J Surg*, 1976;131:284-287.
210. **PISAREV, M.A., DE GROOT, L.J. y HATI, R.** KI and imidazole inhibition of TSH and C-AMP induced thyroidal iodine secretion. *Endocrinology*, 1971;88:1217-1221.
211. **PLUMMER, H.S.** Results of administring of iodine to patients having exophthalmo goiter. *JAMA*, 1923;80:1955.
212. **PLUMMER, H.S.** *Am J Med Sci*, 1913;146:790.
213. **RAJASOORYA, C.** Examining the therapeutic options in hyperthyroidism; a personal perspective. *Ann Acad Med Singap*, 1993;22:617-623.
214. **RAPOPORT, B., CAPLAN, R. y DE GROOT, L.J.** Low-dose sodium iodide ¹³¹I therapy in Graves' disease. *JAMA*, 1973;224:1610-1613.
215. **RASMUSSEN, H.** Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols.

En: RH Williams, ed. Textbook of Endocrinology. 5ª ed. WB Saunders. Filadelfia, 1974.

216. RATANACHAIYAVONG, S., GUNN, C. et al. DQA2 U allele: a genetic marker for relapse of Graves' disease. Clin Endocrinol, 1990;32:241-246.

217. REHN, L. Über die extirpation des Kropfs bei Morbus Basedowii. Klin Wochenschr, 1884;21:163-167.

218. REINERS, C. Radioiodine treatment of Basedow's disease: interference and influence factors, risk estimation. Exp Clin Endocrinol, 1991;97:275-285.

219. REYNIER, J. y LAURIN, C. Les nerfs laryngés en chirurgie thyroïdienne. Ann Chir, 1976;30,2:121-129.

220. RICCABONA, G. Die Strumaresektion bei der Basedow-Hyperthyreose. Acta Med Aust, 1987;14:84-86.

221. RICHTER, C.P. y CLISBY, K.H. Toxic effect of bitter-tasting phenylthiocarbamide. Archs Path, 1942;33:46-57.

222. RIDDELL, V. Thyroidectomy: Prevention of bilateral recurrent nerve palsy. Br J Surg, 1970;57:1.

223. ROBBINS, S.L. Patología estructural y funcional. Interamericana. Madrid, 1975:1272-1296.

224. ROLLESTON, HD. The endocrine organs. En: Health and disease. Oxford University Press. Londres. 1936.

225. ROMALDINI, J.H., BROMBERG, N. et al. Comparison of the effect of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 1983;57:563-570.

226. ROTI, E., ROBUSCHI, G., GARDINI, E. et al. Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated

solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. Clin Endocrinol, 1988;28:305-311.

227. ROUDEBUSH, C.P., HOYE, K.E. y DE GROOT, L.J. Compensate low-dose ¹³¹I therapy of Graves' disease. Ann Intern Med, 1977;87:441-443.

228. SANCHEZ MARTIN, J.A., HERRERA POMBO, J. et al. Tratamiento del hipertiroidismo con I-131. Valoración de 113 casos. Congreso de Endocrinología (XVIII), Valladolid, Mayo 1977.

229. SAN ROMAN TERAN, J.M. et al. Primeros resultados de un trabajo sobre la identificación de las glándulas paratiroides. Bol Fund Jim Díaz, 1970;2:381-388.

230. SATTLER, H. Basedow's disease. Grune & Stratton. Nueva York. 1952.

231. SCAZZIGA, B., LEMARCHAND-BERAND, T. y VANNOTTI, A. Schweiz Med Wschr, 1965;95:897.

232. SCAZZIGA, B.R. Le traitement médicamenteux de la maladie de Basedow. Résultats fonctionnels á long terme (302 cas.). Schweiz med Wschr, 1977;107:423-426.

233. SCHEIDEGGER, K. Morbus Basedow. Schweiz Rundschau Med, 1993;82:840-844.

234. SCHIFFERDECKER, E. Verlauf de diffusen Hyperthyreose des Morbus Basedow. Fortschr Med, 1990;108:42-44.

235. SCHLEUSENER, H., SCHWANDER, J. et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. Acta Endocrinol, 1989;120:689-701.

236. SCHLEUSENER, H., PETERS, H. et al. Wie häufig rezidiert ein thyreostatisch behandelter M. Basedow? Antworten aus einer prospektiven

Studie. Schweiz med Wschr, 1990;120:769-771.

237. SCHOU, M. et al. Ocurrence of goitre during lithiunn treatment. Br Med J, 1968;3:710-713.

238. SEGERS, O., MUSCH, W. y SCHOORS, D.F. Early complications of radioiodine treatment for hyperthyroidism. Acta Clin Belg, 1993;48:253-258.

239. SEIGNALET, J. et al. HLA in Graves' disease and in insulin dependent diabetes mellitus. Tissue Antigens, 1975;6:272-274.

240. SELENKOW, H.A et al. Autoimmune thyroid disease: an integrated concept of Graves' and Hashimoto's diseases. Compr Ther, 1984;10:48-56.

241. SHANKS, R.G. et al. Controlled trial of propranolol in thyrotoxicosis. Lancet, 1969;1:993-994.

242. SHIROOZU, A., OKAMURA, K., IKENQUE, H. et al. Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. J Clin Endocrinol Metab, 1986;63:125-128.

243. SHIZUME, K., IRIE, M. et al. Longterm results of antithyroid drug therapy for Graves' disease: follow-up after more than 5 years. Endocrinol Jpn, 1970;17:327-332.

244. SIMMS,J. y TALBOT, C. Surgery for thyrotoxicosis. Br J Surg, 1983;70:581-583.

245. SIMO, R., MESA, J. et al. Tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow mediante dosis individualizadas de ¹³¹I. Med Clin, 1988;90:729-734.

246. SMITH, R.N. y WILSON, G.M. Clinical trial of different doses of ¹³¹I in treatment of thyrotoxicosis. Br Med J, 1967;1:129-132.

247. SMITH, B.R. y HALL, R. Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Lancet, 1974;2:427-431.

248. SOKAL, J.E. Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter. JAMA, 1954;154:1321-1325.
249. SOLOMON, B.L., EVAUL, J. et al. Remission rates with antithyroid drug therapy: Continuing influence of iodine intake? Ann intern Med, 1987;107:510-512.
250. SOLOMON, B., GLINOER, D. et al. Current trends in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 1990;70:1518-1524.
251. SOLOMON, D.H., CHOPRA, I.J. et al. Identification of subgroups in euthyroid Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med, 1977;296:181-185.
252. SOLOMON, D.H. y CHOPRA, I.J. Graves' disease. Mayo Clin Proc, 1972;47:803.
253. SOON, P.C., CHIU, M.T. y RAJASOORYA, C. Clinical features, investigations and pathology in surgically treated thyrotoxicosis. Ann Acad Med Singapore, 1993;22:572-575.
254. SRIDAMA, V., Mc CORMICK, M., KAPLAN, E.L. et al. Long term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. N Engl J Med, 1984;311:426-432.
255. STEINBACH, J.J., DONOGHUE, G.D. y GOLDMAN, J.K. Simultaneous treatment of toxic diffuse goiter with I-131 and antithyroid drugs: a prospective study. J Nucl Med, 1979;20:1263.
256. SUGINO, K., MIMURA, T. et al. Follow-up evaluation of patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy and risk factor analysis for postoperative thyroid dysfunction. J Endocrinol Invest, 1993;16:195-199.
257. SUGRUE, D., McEVOY, M. et al. Hyperthyroidism in the land of Graves: results of treatment by surgery, radio-iodine and carbimazole in 837

cases. Q J Med, 1980;193:51-61.

258. **TAJIRI, J., NOGUCHI, S. et al.** Antithyroid drug-induced agranulocytosis: The usefulness of routine white blood cell count monitoring. Arch Intern Med, 1990;150:621.

259. **TAMAI, H., NAKAGAWA, T. et al.** Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy. Ann Intern Med, 1980;92:488-491.

260. **TANIGUCHI, S., YOSHIDA, A. y MASHIBA, H.** Direct effect of methimazole on rat thyroidal cell growth induced by thyrotropin and insulin-like growth factor I. Endocrinology, 1989;124:2046.

261. **TAUROG, A., DORRIS, M.** A reexamination of the proposed inactivation of thyroid peroxidase in the rat thyroid by propylthiouracil. Endocrinology, 1989;124:3038.

262. **TAUROG, A.** Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. Recent Prog Horm res, 1970;26:189-241.

263. **TENG, C.S. et al.** Thyroid stimulating immunoglobulins in ophthalmic Graves' disease. Clin Endocrinol, 1977;6:207-211.

264. **TENG, C.S., YEUNG, R.T.T.** Changes in thyroid-stimulating antibody activity in Graves' disease treated with antithyroid drugs and its relationship to relapse: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab, 1980;50:144-147.

265. **TESTUT, L. y LATARJET, A.** Tratado de Anatomía Humana. 9ª ed. Vol III. Salvat. Barcelona. 1983:1025-1052.

266. **THJODLEIFSSON, B., HEDLEY, A.D. et al.** Outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis in Iceland and Northeast Scotland. Clin Endocrinol, 1977;7:367-376.

267. THOMPSON, J. Historical notes. En: Smithers D., ed. Tumours of the thyroid. Vol 6. Neoplastic diseases at various sites. Churchill Livingstone. Edinburgo. 1970.
268. THOMPSON, N.W., OLSEN, W.R. y HOFFMAN, G.L. The continuing development of the technique of thyroidectomy. Surgery, 1973;913-927.
269. THORSBY, E. et al. The frequency of major histocompatibility antigens in thyrotoxicosis. Tissue Antigens, 1975;6:54-55.
270. TOTTERMAN, T.H., KARLSSON, F.A. et al. Induction of circulating activated suppressor-like T cells by methimazole therapy for Graves' disease. N Engl J Med, 1987;316:15.
271. TRABUCCO, P., ENGLER, H. et al. Carbimazol-Therapie beim Morbus Basedow: Therapieerfolg bei individueller Dosisanpassung. Schweiz Med Wschr, 1989;119:1894-1898.
272. TSENG, K.H., WALFISH, P.G. et al. Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurements of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid functional status. J Clin Endocrinol Metab, 1989;69:633.
273. TURRION SANZ, F. et al. Valoración de los resultados de la cirugía en el hipertiroidismo. Experiencia quirúrgica sobre 153 casos. Bol Fund Jim Diaz, 1983;10:291-296.
274. UTIGER, R.D. Radioimmuno-assay of human plasmathyrotropin. J Clin Invest. 1965;44:1277.
275. VANDERLAAN, W.P. The biological significance of the iodide concentrating mechanism of the thyroid gland. Brookhaven Symp Biol, 1955;7:30-37.

276. **VANDERLAAN, J.E. y VANDERLAAN, W.P.** The iodide concentrating mechanism in the rat thyroid and its inhibition by thiocyanate. *Endocrinology*, 1947;40:403-416.
277. **VOLPE, R.** Autoimmune thyroid disease. En: Volpé R. ed. *Autoimmunity and endocrine disease*. Nueva York: Marcel Dekker, 1985:109.
278. **VOLPE, R.** Immunology of human thyroid disease. En: Volpé, R. ed. *Autoimmunity in endocrine disease*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990;73.
279. **VOLPE, R., KARLSSON, A., JANSSON, R. y DAHLBERG, P.A.** Evidence that antithyroid drugs induce remissions in Graves' disease by modulating thyroid cellular activity. *Clin Endocrinol*, 1986;25:453.
280. **VOLPE, R.** Graves' disease. En: Braverman L.E. y Utiger R.D. eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 6ª ed. Lippincott. Filadelfia, 1991;31:648-657.
281. **VON HOFE, S.E., DORFMAN, S.G., CARRETERA, R.F. y YOUNG, R.L.** The increasing incidence of hypothyroidism within one year after radioiodine therapy for toxic diffuse goiter. *J Nucl Med*, 1979;20:1263-1267.
282. **WARTOSSKY, L.** Low remission after therapy for Graves' disease. Possible relation to dietary iodine with antithyroid therapy results. *JAMA*, 1973;226:1083-1088.
283. **WATANABE, M., ITO, K., MIMURA, T., et al.** Estimation of effective half life of ¹³¹I in radioiodine therapy for Graves' disease using a single radioiodine uptake measurement (Abstr). *Kaku-Igaku*, 1993;30:1055-1062.
284. **WEI, S. y FANG, J.** Cost-effectiveness analysis of short-term course and regular course of antithyroid drug therapy for Graves' disease. (Abstr) *Hua Hsi I Ko Ta*, 1992;23:217-220.

285. **WEISSEL, N.** Medikamentöse thyreostatische Therapie des Morbus Basedow: Kombination mit Schilddrüsenhormonen und/oder Beta-Blockern. *Acta Med Austr*, 1987;14:74-76.
286. **WELSH, D.A.** On the parathyroid glands of the cat: a preliminary study in experimental pathology. *J Pathol*, 1898;5:202-205.
287. **WENZEL, K.W. y LENTE, J.R.** Similar effects of thionamide drugs and perchlorate on thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease: evidence against an immunosuppressive action of thionamide drugs. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984;58:62-66.
288. **WENZEL, B., HEESEMAN, J. et al.** Antibodies to plasma-enclosed proteins of enteropathogenic *Yersinia* in patients with autoimmune thyroid disease. *Lancet*, 1988;1:56-59.
289. **WERNER, M.C., ROMALDINI, J.H., BROMBERG, N. et al.** Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. *Am J Med Sci*, 1989;297:216-217.
290. **WHITTINGHAM, P.J.** HLA-8: A genetic link with thyrotoxicosis. *Tissue Antigens*, 1975;6:23-27.
291. **WILLIAMS, R.H.** Thiouracil treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol*, 1946;6:1-22.
292. **WINDECK, R.** Therapie des Morbus Basedow. *Klin Wochenschr*, 1990;68:637-639.
293. **WISE, P.H., AHMAD, A. et al.** Intentional radioiodine ablation in Graves' disease. *Lancet*, 1975;2:1231-1233.
294. **WOLF, M., MISASKI, T. et al.** Immunoglobulins of patients recovering from *Yersinia enterocolitica* infections exhibit Graves' like activity in human

thyroid membranes. Clin Res, 1988;36:556A.

295. **WOLFF, J. y CHAIKOFF, I.L.** Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. J Biol Chem, 1948;174:555-564.

296. **WOLFF, E.C. y WOLFF, J.** The mechanism of action of the thyroid hormones. En: Pitt-Rivers R. y Trotter WR eds. The Thyroid gland, vol. I. Butterworth & Co. Ltd. Londres, 1964:237-282.

297. **WOOD, L.C. e INGBAR, S.H.** Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents. J Clin Invest, 1979;64:1429-1436.

298. **ZUMEL.** Cirugía Española, 1975;29:155-158.

* * *

ABRIR VOLUMEN II

